

WO 03/033472 A1

明 細 書

線維芽細胞増殖因子受容体自己リン酸化を阻害するキノリン誘導体
およびキナゾリン誘導体並びにそれらを含有する医薬組成物

発 明 の 背 景

発明の分野

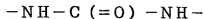
本発明は、抗腫瘍効果を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体に関し、さらに詳細には、線維芽細胞増殖因子受容体自己リン酸化阻害作用を有し、異常な細胞増殖に対する阻害作用を有するキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体に関する。

背景技術

細胞の増殖においては、上皮増殖因子、血小板由来増殖因子、インスリン様増殖因子、塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic Fibroblast Growth Factor, 以下「bFGF」とする) などの増殖因子が重要な役割を果たしており、中でもbFGFは血管内皮細胞や線維芽細胞などに対し、細胞増殖能および遊走促進能を有し血管新生、創傷治癒などに関わっていることが知られている (Trends. Pharmacol. Sci. Apr;22(4):201-7, 2001)。

また、脳腫瘍、肺癌、乳癌、胃癌、頭頸部癌、前立腺癌など種々の癌においてbFGFまたは線維芽細胞増殖因子受容体ファミリーに属するFGFR1 (以下「Flg」とする)、FGFR2 (以下「Bek」とする) などの発現が報告されている (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87 : 5710-5714, 1990 Oncogene. 1997 Aug 14;15(7):817-26 Cancer Res. 1994 Jan 15;54(2):523-30. Cancer Res. 1992 Feb 1;52(3):571-7)。特に胃癌においては、スキルス胃癌など分化度の低い癌を中心に、Bekの過剰発現およびその予後の悪さとの相関が報告されている (Clin Cancer Res. 1996 Aug;2(8):1373-81. J Cancer Res Clin Oncol. 2001 Apr;127(4):207-16. Int Rev Cytol. 2001;204:49-95.)。

Flgの自己リン酸化に対する阻害作用を有する低分子化合物については複数の報告があるが (J Pharmacol Exp Ther. 1998 Jul;286(1):569-77. Invest



を表し、

R^1 、 R^2 、および R^3 は、同一または異なっているよく、

水素原子、

水酸基、

ハロゲン原子、

ニトロ基、

アミノ基、

C_{1-6} アルキル基、

C_{2-6} アルケニル基、

C_{2-6} アルキニル基、または

C_{1-6} アルコキシ基を表し、

R^1 、 R^2 、および R^3 が表すことがある C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、および C_{1-6} アルコキシ基は、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$ (R^{14} および R^{15} は、同一または異なっているよく、水素原子または水酸基により置換されているよく C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{14} と R^{15} はそれらが結合している窒素原子と一緒に飽和の 5 または 6 員の複素環式基を表す)、アミノ基 (このアミノ基上の 1 または 2 の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の 3 ~ 8 員炭素環式基または複素環式基により置換されているよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の 3 ~ 8 員炭素環式基または複素環式基により置換されているよく)、または飽和または不飽和の 3 ~ 8 員炭素環式基または複素環式基 ((i) この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の 3 ~ 8 員炭素環式基または複素環式基により置換されているよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の 3

C₁₋₆アルコキシは、好ましくは、C₁₋₄アルコキシである。

C₂₋₆アルケニルは、好ましくは、C₂₋₄アルケニルである。

C₂₋₆アルキニルは、好ましくは、C₂₋₄アルキニルである。

C₁₋₆アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルが挙げられる。

C₁₋₆アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシが挙げられる。

C₂₋₆アルケニルの例としては、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基が挙げられる。

C₂₋₆アルキニルの例としては、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基が挙げられる。

本明細書において「により置換されているもよいアルキル」とは、アルキル上の1またはそれ以上の水素原子が1またはそれ以上の置換基（同一または異なっているもよい）により置換されたアルキルおよび非置換アルキルを意味する。置換基の最大数はアルキル上の置換可能な水素原子の数に依存して決定できることは当業者に明らかであろう。これらはアルキル以外の置換基を有する基についても同様である。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を意味する。

飽和または不飽和の3～8員炭素環は、好ましくは、飽和または不飽和の4～7員炭素環、より好ましくは飽和または不飽和の5または6員炭素環、であることができる。飽和または不飽和の3～8員炭素環の例としては、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。

飽和または不飽和の3～8員複素環は、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1以上の異種原子を含む。飽和または不飽和の3～8員複素環は、好ましくは、1、2、または3個の異種原子を含み、残りの環員原子が炭素原子

ロゲン原子により置換されていてもよく、 R^{13} は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{14} と R^{15} はそれらが結合している窒素原子と一緒にして飽和の5または6員の複素環式基を表す)、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5~7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい)を表す)を表す。 $p=0$ のとき、 $-(CH_2)_p-$ は結合を表す。

R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、好ましくは、すべて水素原子を表すか、あるいは R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 のいずれか一つまたは二つが水素原子以外の基を表し、残りすべてが水素原子を表す。

R^9 は、好ましくは、飽和または不飽和の4~7員炭素環式基または複素環式基を表す。

R^9 が表す炭素環式基または複素環式基の置換基は、好ましくは、酸素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子、

$-C(-R^{111})(-R^{112})-$ (式中、 R^{111} および R^{112} は、同一または異なっているもよく、水素原子または C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ基を表す)、または

$-O-$

を表し、

R^{103} は、水酸基または C_{1-6} アルコキシ基を表し、この C_{1-6} アルコキシ基は、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} は、同一または異なっているもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{14} と R^{15} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒にあってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5~7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成しててもよい) により置換されていてもよく、

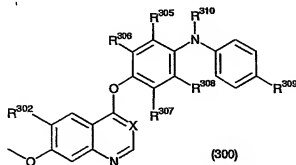
R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} はすべて水素原子を表すか、あるいは R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} のいずれか一つまたは二つがハロゲン原

この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基(この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい)を表す)を表し、

R^{205} 、 R^{206} 、 R^{207} 、および R^{208} はすべて水素原子を表すか、あるいは R^{205} 、 R^{206} 、 R^{207} 、および R^{208} のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R^{209} は、 C_{1-4} アルキル基または飽和または不飽和の4～7員炭素環式基または複素環式基を表し、 R^{210} は水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)

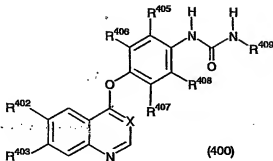
本発明による化合物の好ましい例としては、式(300)の化合物が挙げられる。



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

本発明による化合物の好ましい例としては、式(400)の化合物が挙げられる。



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

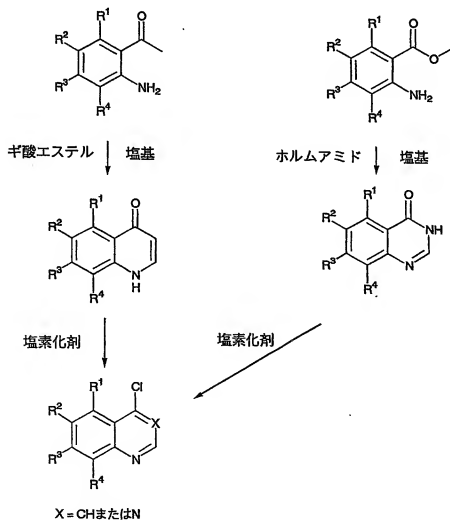
R^{402} および R^{403} は、同一または異なってもよく、 $-O-(CH_2)_p-R^{13}$ (p は0~6の整数を表し、 $-(CH_2)_p-$ は C_{1-6} アルキル基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、 R^{13} は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} は、同一または異なってもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{14} と R^{15} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素

本発明による化合物は溶媒和物とすることができる。このような溶媒和物としては、水和物、アルコール和物（例えば、メタノール和物、エタノール和物）、およびエーテル和物（例えば、ジエチルエーテル和物）が挙げられる。

化合物の製造

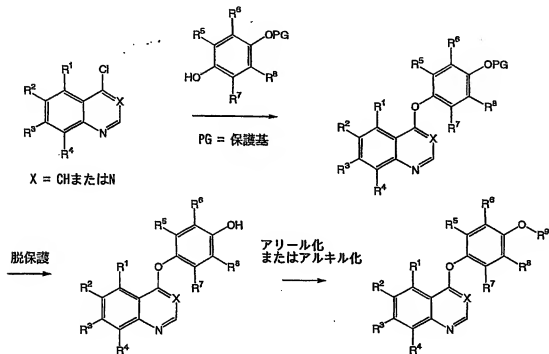
本発明の化合物は、例えば、スキーム 1 からスキーム 14 にしたがって製造できる。本発明による化合物の合成に必要な出発物質は市販されているか、または常法によって容易に製造できる。なお、スキーム中の $R^1 \sim R^{10}$ は式 (I) において定義された内容と同義である。

スキーム 1



相当するキノゾリン誘導体を得ることができる。水酸基の保護は、未精製の固体を、N，N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム の存在下、ベンジルクロリドを作用させた後、分離精製することにより行うことができる。

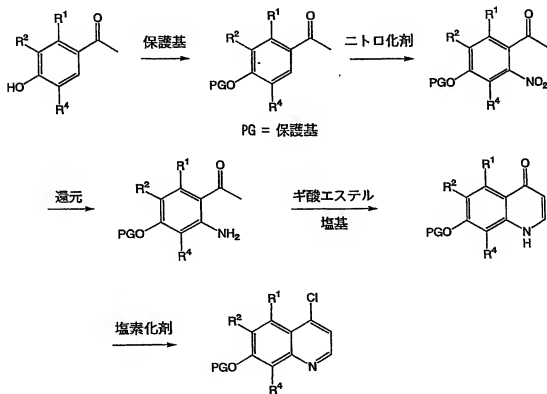
スキーム 3



適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中において、フェノール誘導体に対し 4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキノゾリン誘導体を作用させ、4-フェノキシキノリン誘導体あるいは相当するキノゾリン誘導体を合成した後、水酸基の保護基を適当な条件（例えば、保護基がベンジル基の場合は、例えば、N，N-ジメチルホルムアミド中、水酸化パラジウム-炭素あるいはパラジウム-炭素の存在下、水素雰囲気下において反応させる）で外し、4-（ヒドロキシフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキノゾリン誘導体を得る。4-（ヒドロキシフェノキシ）キノリン誘導体あるいはキノゾリン誘導体のヒドロキシ基を適当な条件でアリール化（例えば、クロロホルム-トリエチルアミン混合溶媒中で酢酸銅（I I）存在下アリールホウ酸誘導体と反応させる）もしくはアルキル

護されたフェノール誘導体に適当な溶媒（例えば、ニトロメタン）中で、ルイス酸（例えば、イッテリビウム（III）トリフラート）の存在下酸クロリド誘導体を反応させると、アシル基を有するフェノール誘導体が得られ、さらに水酸基の保護を適当な条件で外すことによって、対応するアシルフェノール誘導体が得られる。

スキーム 5



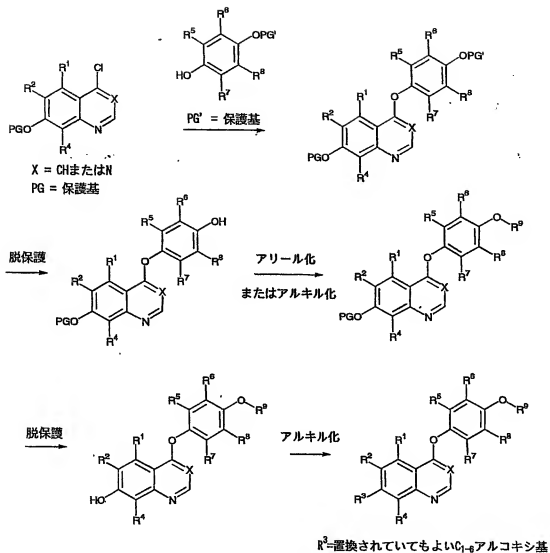
キノリン環の7位に特定の置換基を有する誘導体を合成する為の中間体は、例えば、スキーム5に従って製造できる。市販の4'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体を適当な置換基（例えば、ベンジル基）で保護した後、ニトロ化剤（例えば、発煙硝酸-酢酸）を作用させることによりニトロ基を導入できる。ここからは、スキーム1と同様に行なう。すなわち、ニトロ基を還元しアミノ基とした後、塩基の存在下、ギ酸エステルを作用させてキノロン環を形成させる。次の

キナゾリン環の7位に特定の置換基を有する誘導体を合成する為の中間体は、例えば、スキーム6に従って製造できる。市販の4'-ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体の水酸基を適当な置換基（例えば、ベンジル基）で保護した後、ニトロ化剤（例えば、発煙硝酸-酢酸）を作用させることによりニトロ基を導入できる。ここからは、スキーム1と同様に行なう。すなわち、ニトロ基を還元しアミノ基とした後、塩基の存在下、ホルムアミドを作用させてキナゾロン環を形成させる。次いで塩素化剤を作用させることにより4-クロロキナゾリン誘導体を製造できる。この塩素化反応においては、塩素化剤としてオキシ塩化リンを用いる場合、塩基（例えば、N、N-ジイソプロピルエチルアミン）を添加することによって更に収率の向上が可能である。

キナゾリン環の6位に特定の置換基を有する誘導体を合成する為の中間体は、4'-ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体の代わりに3'-ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体を用いることにより製造できる。

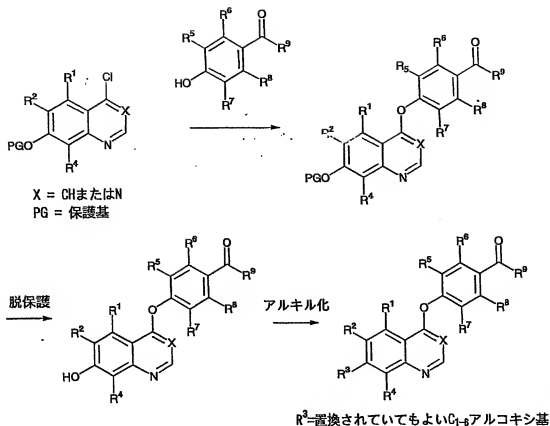
キノリンまたはキナゾリン環の7位に特定の置換基を有するアニリン誘導体は、例えば、スキーム7に従って製造できる。すなわち、スキーム5もしくはスキーム6で得られた4-クロロキノリン誘導体あるいはキナゾリン誘導体を適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中において、ニトロフェノール誘導体と反応させ、4-（ニトロフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を合成した後、適当な溶媒（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド）中、触媒（例えば、水酸化パラジウム-炭素あるいはパラジウム-炭素）の存在下、水素雰囲気下において反応をおこなうと4-（アミノフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。ニトロ基は亜鉛、鉄などによっても還元することが可能である。あるいはまた、アミノフェノール誘導体に対し、適当な溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド）中において塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下、4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させると4-（アミノフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。4-（アミノフェノキシ）キナゾリン誘導体は、アミノフェノール誘導体を水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、適当な有機溶媒（例えば、エチルメチルケトン）に溶解した4-クロロキナゾリン誘導体と相関移動触媒（例えば、テトラエーノブチルアンモニウムクロリド）の存在下、または触媒なしで、2相系反応をおこなうことによっても製造できる。4-（アミノフェノキシ）キノリン誘導体あるいはキナゾリン誘導体のアニリノ基を適当な条件でアリール化（例えば、クロロホルム-トリエチルアミン混合溶媒中で酢酸銅（II）存在下アリールホウ酸誘導体と反応させる）もしくはアルキル化（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド中、ケトン誘導体と縮合した後で、酢酸ホウ素化水素ナトリウムと反応させる）させると対応する、キノリンあるいはキナゾリンの7位の水酸基が保護されたアニリン誘導体を得られる。このアニリン誘導体の水酸基の保護基を適当な条件（例えば、保護基がベンジル基の場合は、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド中、水酸化パラジウム-炭素あるいはパラジウム-炭素の存在下、水素雰囲気下において反応させる）で外し、7-ヒドロキシキノリン誘導体あるいは相当する7-ヒドロキシキナゾリン誘導体を得る。次に7-ヒドロキシキノリン誘導体あるいは相当する7-ヒドロキシキナゾリン誘

スキーム 8



キノリンまたはキナゾリン環の7位に特定の置換基を有するエーテル誘導体は、例えば、スキーム 8 に従って製造できる。すなわち、スキーム 5 もしくはスキーム 6 で得られた 4-クロロキノリン誘導体あるいはキナゾリン誘導体を適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中において、フェノール誘導体と反応させ、4-フェノキシキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を合成した後、水酸基の保護基を適当な条件（例えば、保護基がベンジル基の場合は、例えば、N、N-ジメチルホルムアミド中、水酸化バリウム-炭素あるいはバリウム-炭

スキーム 9



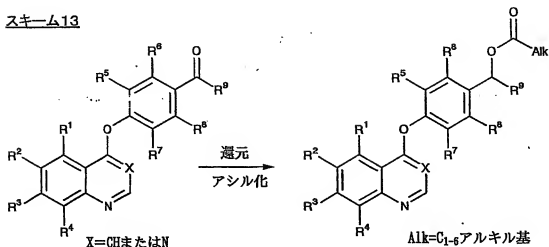
キノリンまたはキナゾリン環の7位に特定の置換基を有するケトン誘導体は、例えば、スキーム9に従って製造できる。すなわち、スキーム5もしくはスキーム6で得られた4-クロロキノリン誘導体あるいはキナゾリン誘導体を適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中において、アシルフェノール誘導体と反応させると、キノリンあるいはキナゾリンの7位の水酸基が保護されたケトン誘導体を得られる。このケトン誘導体の水酸基の保護基を適当な条件（例えば、保護基がベンジル基の場合は、例えば、N，N-ジメチルホルムアミド中、水酸化パラジウム-炭素あるいはパラジウム-炭素の存在下、水素雰囲気下において反応させる）で外し、7-ヒドロキシキノリン誘導体あるいは相当する7-ヒドロキシキナゾリン誘導体を得る。次に7-ヒドロキシキノリン誘導体あるいは相当する7-ヒドロキシキナゾリン誘導体に対して、適当な条件（例えば、N，N-ジメチル

キノリンまたはキナゾリン環の7位に特定の置換基を有するメチレン誘導体は、例えば、スキーム10に従って製造できる。すなわち、スキーム9で得られたキノリンあるいはキナゾリンの7位の水酸基が保護されたケトン誘導体のカルボニル基を適当な条件で還元し、対応するメチレン誘導体を得る。このメチレン誘導体の水酸基の保護基を適当な条件（例えば、保護基がベンジル基の場合は、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド中、水酸化パラジウム-炭素あるいはパラジウム-炭素の存在下、水素雰囲気下において反応させる）で外し、7-ヒドロキシキノリン誘導体あるいは相当する7-ヒドロキシキナゾリン誘導体を得る。次に7-ヒドロキシキノリン誘導体あるいは相当する7-ヒドロキシキナゾリン誘導体に対して、適当な条件（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウム の存在下、ハロゲン化アルキルと反応させる）でアルキル化反応を行なうと、キノリンまたはキナゾリン環の7位に特定の置換基を有するメチレン誘導体 が得られる。

なお、スキーム10にはキノリン環またはキナゾリン環の7位に置換基を有する本発明による化合物の合成法が開示されているが、6位に保護基が導入されたキノリン誘導体またはキナゾリン誘導体を出発物質として使用することにより、キノリン環またはキナゾリン環の6位に置換基を有する本発明による化合物を合成することができる。出発化合物として使用する6位に保護基が導入されたキノリン誘導体またはキナゾリン誘導体は、例えば、後記のスキーム18に従って合成することができる。

存在下 Na S-R^9 と反応をおこなうと式 (I) において $\text{Q}=\text{S}$ である化合物が得られる。

スキーム13



例えば、エタノール中で水素化ホウ素ナトリウムを作用させてアルコール誘導体とし、更に適当な溶媒中（例えば N ， N -ジメチルホルムアミド中）で塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下、アシル化剤（例えば無水酢酸）を作用させることによりエステル誘導体（式 (I) において R^{11} または R^{12} が C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基である化合物）が得られる。

キシキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な条件（例えばN、N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、ハロゲン化アルキル（RHal）を作用させるか、あるいは、光延反応を用いて、アルキルアルコール（ROH）を作用させる）でアルキル化反応を実施することにより、キノリンあるいはキナゾリンの7位に特定の置換基を有するウレア誘導体を得ることができる。

キノリン環またはキナゾリン環の6位あるいは7位に特定の置換基を有する、6, 7-ジメトキシ-4-（ニトロフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を適当な溶媒（例えば、クロロホルム）に溶解し、適当なルイス酸（例えば、三塩化アルミニウム）の存在下、加熱還流することにより、キノリンあるいはキナゾリンの6位あるいは7位が水酸基であるキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得ることができる。この誘導体の水酸基を適当な条件で保護し、分離精製することにより、6位あるいは7位が保護された4-（ニトロフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得ることができる。水酸基は、例えば、ベンジル基により保護することができ、N、N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、ベンジルクロリドを作用させることによりベンジル基を導入できる。得られた誘導体は、スキーム7に記載の方法と同様にして、4-（アミノフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体に誘導することができる。この誘導体からスキーム14に従って、キノリン環またはキナゾリン環の6位あるいは7位に特定の置換基を有するウレア誘導体を製造することができる。

なお、スキーム14にはキノリン環またはキナゾリン環の7位に置換基を有する本発明による化合物の合成法が開示されているが、6位に保護基が導入されたキノリン誘導体またはキナゾリン誘導体を出発物質として使用することにより、キノリン環またはキナゾリン環の6位に置換基を有する本発明による化合物を合成することができる。出発化合物として使用する6位に保護基が導入されたキノリン誘導体またはキナゾリン誘導体は、例えば、後記のスキーム18およびスキーム7に従って合成することができる。

キノリン環の7位またはキナゾリン環の7位に特定の置換基を有するウレア誘

本発明によれば、Be kの自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いられる薬剤の製造のための、本発明による化合物の使用が提供される。

本発明による化合物は、経口および非経口（例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。したがって、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型に処方される。

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散在、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤、座剤、テープ剤、軟膏剤などが挙げられる。

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などを用いて常法により製造することができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては、例えば、デンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。

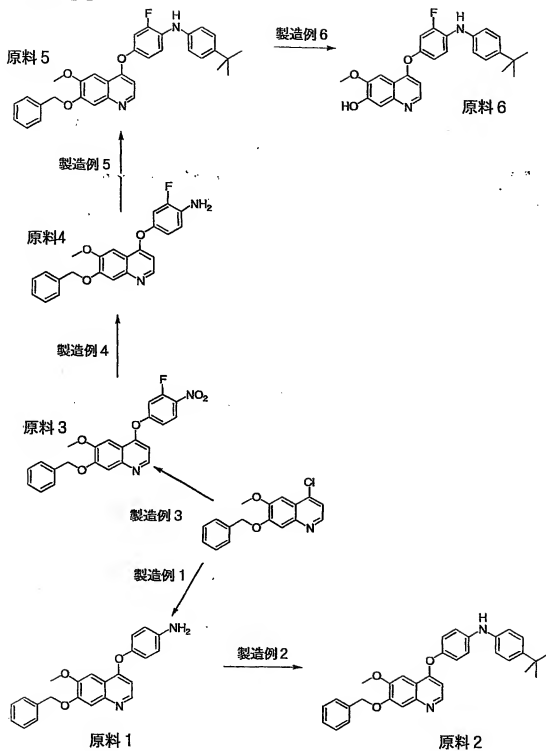
また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加して製造することができる。

本発明による医薬組成物中、本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.5～50重量%、好ましくは、1～20重量%である。

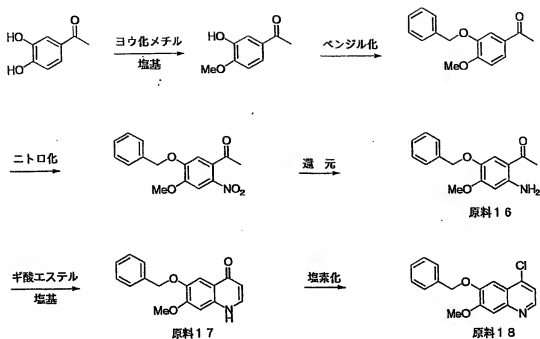
投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、好ましくは、1～100mg/kgの範囲であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

本発明による化合物は他の医薬、たとえば抗癌剤と組み合わせて投与すること

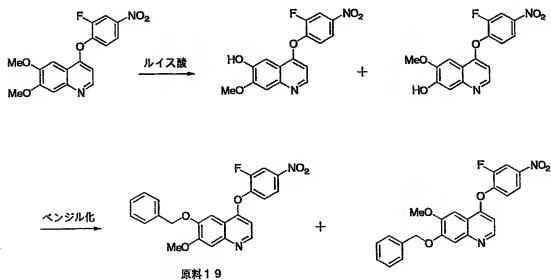
スキーム 1.5



スキーム 1.8



スキーム 1.9



亜鉛 (12.80 g) をメタノール (80 ml) に加え、100℃で3時間撹拌した。反応液をろ過し、濾液を濃縮した。得られたクルードに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え室温で一晩撹拌した。溶液にクロロホルムを加え抽出操作を行い、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し目的とする化合物を1.80 g、収率47%で得た。

製造例5 (原料5)

4- { [7- (ベンジルオキシ) -6-メトキシ-4-キノリン] オキシ } -2-フルオロアニリン (1.78 g)、4-tert-ブチルフェニルボロン酸 (1.62 g)、酢酸銅 (II) (2.07 g)、トリエチルアミン (6 ml) をクロロホルム (100 ml) に加え室温で一晩撹拌した。更に4-tert-ブチルボロン酸 (0.81 g)、酢酸銅 (II) (1.03 g) を加え室温で一晩撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られたクルードをクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し目的とする化合物を1.94 g、収率82%で得た。

製造例6 (原料6)

N- (4- { [7- (ベンジルオキシ) -6-メトキシ-4-キノリン] オキシ } -2-フルオロフェニル) -N- [4- (tert-ブチル) フェニル] アミン (1.94 g)、メタンスルホン酸 (1 ml) をトリフルオロ酢酸 (20 ml) に加え1時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧下留去し、得られたクルードに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られたクルードをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し目的とする化合物を1.28 g、収率80%で得た。

製造例7 (原料7)

6, 7-ジメトキシ-4-クロロキノリン (4.00 g)、4-ベンジルオキシフェノール (7.15 g) をクロロベンゼン (4 ml) に加え一晩加熱還流した。反応液にクロロホルム、水酸化ナトリウム水溶液を加え室温で撹拌した。有機層をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

製造例 11 (原料 11)

N-〔4-〔7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ〕フェニル-N-〔4-(tert-ブチル)フェニル〕アミン(0.45 g)、メタンスルホン酸(0.5 ml)をトリフルオロ酢酸(10 ml)に加え1時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧下留去し、得られたクルードに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られたクルードをクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し目的とする化合物を0.20 g、収率54%で得た。

製造例 12 : 2-アミノ-5-ベンジルオキシ-4-メトキシアセトフェノン
(原料 16) の製造

3', 4'-ジヒドロキシアセトフェノン(20.1 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(320 ml)に溶解し、炭酸リチウム(24.4 g)およびヨウ化メチル(20.5 ml)を加え、55℃で一晩攪拌した。反応液を水冷し、10%塩酸水溶液を加え酸性にした。クロロホルムを加え、2回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾燥した。生成した固体をN,N-ジメチルホルムアミド(200 ml)に溶解し、炭酸カリウム(21.8 g)、テトラブチルアンモニウムヨードライド(4.8 g)およびベンジルブロミド(18.9 ml)を加え、100℃で1時間攪拌した。水を加え、クロロホルムで2回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾燥した。得られた固体を酢酸(95 ml)に溶解し、氷冷下発煙硝酸(13.6 ml)を少しずつ加え、室温で3時間攪拌した。氷冷下、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した。クロロホルムを加え生成した固体を溶解した。反応液をクロロホルムで2回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾燥した。得られた固体にエタノールを加え、100℃に加熱し溶解した。水(20 ml)、アンモニウムクロリド(21.1 g)および亜鉛粉末(112 g)を加え、100℃で1時間攪拌した。反応液を熱いうちにろ過し、クロロホルム-メタノール混合液で洗浄した。母液を濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルおよび10%水酸化ナトリウムを加え激しく攪拌した後、不溶物をろ過した。母

去した。クルードをクロロホルム/メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1.6g、収率63%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 4.04 (s, 3H)、5.32 (s, 2H)、7.32-7.44 (m, 4H)、7.45 (s, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.51-7.55 (m, 2H)、8.57 (d, $J=4.9\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 300 ($M+1$)

製造例 15: 4-[(6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ]-3-フロロニトロベンゼン (原料 19) の製造

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-3-フロロニトロベンゼン (4.3g) をクロロホルム (200ml) に溶解し、塩化アルミニウム (10g) を加え、2時間加熱還流した。溶媒除去後注意深く水 (200ml) を加え、析出する粗結晶 (6.5g) をろ取した。この粗結晶をジメチルホルムアミド (150ml) に溶解し、これに炭酸カリウム (9.0g) および塩化ベンジル (4.5g) を加え、5時間室温にて撹拌した。酢酸エチルにて抽出した後飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、 n -ヘキサン: 酢酸エチル (1: 4) 画分より表題の化合物を1.4g、収率27%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 4.04 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.57 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.15-7.47 (m, 6H), 7.33 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H), 8.13-8.16 (m, 1H), 8.57 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

化合物 5: (4-tert-ブチルフェニル) -[4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル] アミン

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (689mg) (出発原料A)、4-tert-ブチルフェニルボロン酸 (450mg) (出発原料B) をジクロロメタン (50ml)、トリエチルアミン (0.7ml) の混液

1)、20%水酸化バリウム(0.58g)を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物をろ過後、溶媒を減圧下留去した。クルードに水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、クロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を205mg、収率62%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.49 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.07 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 6.45 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)

質量分析値 (m/z): 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物22: (4-tert-ブチルフェニル) - {4-[7-(2-クロロエトキシ) - 6-メトキシキノリン-4-イルオキシ]フェニル}アミン

4-[4-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)フェノキシ] - 6-メトキシキノリン-7-オール(化合物21)(60mg)(出発原料A)をN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)に溶解した後、炭酸カリウム(200mg)、1-ブロモ-2-クロロエチレン(0.1ml)(出発原料B)を加え、室温で8時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、クルードをメタノール洗浄することにより精製し、表題の化合物を22mg、収率32%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): δ 8.49 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.07 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H), 7.06 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 6.49 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.45 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.96 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 1.33 (s, 9H)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.50 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.09 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 6.99 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 6.48 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)

質量分析値 (m/z) : 430 [$M+H$] $^+$

化合物 31 : 酢酸 (4-tert-ブチルフェニル) - [4- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル] メチル エステル

[4- (tert-ブチル) フェニル] {4- [(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} メタノン (111mg)、水素化ホウ素ナトリウム (76mg) をエタノール (15ml) に加え、室温で3時間撹拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを減圧下留去し、得られたクルードをクロロホルム/酢酸エチルで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(4-tert-ブチルフェニル) - [4- (6, 7-ジメトキシ-4-キノリルオキシ) フェニル] メタノールを108mg、収率97%で得た。

(4-tert-ブチルフェニル) - [4- (6, 7-ジメトキシ-4-キノリルオキシ) フェニル] メタノール (51mg) をN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解した後、トリエチルアミン (1ml)、無水酢酸 (0.5ml) を加え、室温で一晩撹拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、クロロホルム/アセトンで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を35mg、収率63%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.50 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H), 7.16 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.52 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.03 (s, 3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.04-7.13 (m, 6H), 6.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 5.69 (br, 1H), 4.34 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.73-3.77 (m, 4H), 2.96 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H), 2.62-2.66 (m, 4H), 1.33 (s, 9H)

質量分析値 (m/z) : 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物42 : (4-tert-ブチルフェニル) - {4-[6-メトキシ-7-(1-プロピルピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イルオキシ]フェニル}アミン

4-ヒドロキシメチルピペリジン (1.8 g) をクロロホルム (30 ml) に溶解した後、トリエチルアミン (4 ml)、二炭酸ジ-tert-ブチル (3.28 g) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、クルードを酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、ヘキサンにて洗浄し、tert-ブチル-4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニカルボキシレート (2.67 g、収率83%) を得た。

(4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6-メトキシ-7-ヒドロキシ-4-キノリルオキシ)フェニル]アミン (化合物21) (0.8 g) (出発原料A)、tert-ブチル-4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジニカルボキシレート (0.59 g) (出発原料B)、トリフェニルホスフィン (0.85 g) をテトラヒドロフラン (25 ml) に溶解し、室温にて20分間攪拌した。氷冷下反応液に40%ジエチルアゾジカルボキシレート (1.5 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られたクルードを30%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液 (15 ml) に溶解し、室温にて30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、クロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(4-tert-ブチルフェニル) - {4-[6-メトキシ-7-(4-ピペリジニルメトキシ)]

(100mg)、モルホリン(0.15ml)、炭酸セシウム(200mg)を順次加え、80℃で一晩攪拌した。不溶物をろ過した後、溶媒を減圧下留去し、クロロホルム/アセトンで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を10mg、収率9%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 8.47 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32-6.70 (m, 8H), 6.51 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (m, 4H), 3.74-3.38 (m, 4H)

質量分析値 (m/z) : 458 [M+H]⁺

化合物59 : 1-[4-[4-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)フェノキシ]-6-メトキシキノリン-7-イルオキシ]-3-モルホリン-4-イルプロパン-2-オール

4-[4-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)フェノキシ]-6-メトキシキノリン-7-オール(化合物21)(150mg)(出発原料A)、炭酸カリウム(250mg)にN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)を加え、エビプロモヒドリン(46μl)を滴下し、室温で24時間攪拌した。反応液中にモルホリン(95μl)(出発原料B)を滴下し、70~75℃で5時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。クルードをクロロホルム/メタノールで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を179mg、収率89%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : δ 8.48 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.04-7.14 (m, 6H), 6.48 (d, J=5.1Hz, 1H), 5.69 (br, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 4.15-4.24 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.69-3.79 (m, 4H), 2.66-2.72 (m, 2H), 2.60-2.64 (m, 2H), 2.48-2.54 (m, 2H), 1.32 (s, 9H)

間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、クロロホルム／アセトンで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を180mg、収率64%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.48 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.04-7.14 (m; 6H), 6.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 5.69 (br, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 4.15-4.24 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.69-3.79 (m, 4H), 2.66-2.72 (m, 2H), 2.60-2.64 (m, 2H), 2.48-2.54 (m, 2H), 1.32 (s, 9H)

質量分析値 (m/z) : 558 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物 75 : [4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)アミン

4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (200mg) をエタノール (30ml) に溶解させそこへ4-クロロベンゾイルイソチオシアナート (173mg) を加え室温で3時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し得られたクルードをクロロホルム／アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、N-(4-クロロベンゾイル)-N'-4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル] チオウレアを313mg、収率94%で得た。

この化合物を3N水酸化ナトリウム水溶液10mlに加え100℃で10分加熱攪拌した。加熱を止め濃塩酸にて酸性にした後、アンモニア水で弱アルカリ性にした。溶液中の沈殿物を水で洗浄しながら濾別し、N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} チオウレアを200mg、収率89%で得た。

N-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} チオウレア (50mg) をジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、トリエチルアミン (43mg) および3-プロモ-2-ブタノン (43mg) を加え、室温に

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400MHz) : δ 8.52 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.72-7.66 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.60 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H)

質量分析値 (m/z) : 455 $[\text{M-H}]^-$

化合物77 : (4-tert-ブチルシクロヘキシル)-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]アミン

4-(6,7-ジメトキシ-4-キノリルオキシ)アニリン (300mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解した後、4-tert-ブチルシクロヘキサノン (200mg) を加え、60℃で一時間攪拌した。室温に冷却後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (400mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、クロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を50mg、収率11%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.45 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 6.70-6.62 (m, 2H), 6.48 (m, 1H), 4.05 (s, 6H), 3.18 (m, 1H), 2.25-1.05 (m, 9H), 0.88 (m, 9H)

質量分析値 (m/z) : 435 $[\text{M+H}]^+$

化合物78 : (4-tert-ブチルフェニル)-{4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}アミン

4-{4-[4-(tert-ブチル)アニリノ]フェノキシ}-6-メトキシ-7-キナゾリノール (原料11) (100mg)、炭酸カリウム (50mg)、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩 (67mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (2ml) に加え、80℃で一晩攪拌した。反応液に水を加え

質量分析値 (m/z) : 546 $[M+H]^+$

化合物 87 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - {2-フルオロ-4-
[6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-キノリン-4-
-イルオキシ]-フェニル}-ウレア

4 - [(7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2-フルオロ-アニリン (3.0 g) を無水クロロホルム (100 ml) に溶解し、トリエチルアミン (3.9 g) を加え、続いて無水クロロホルム (5 ml) に溶解したトリフオスゲン (2.3 g) を加え、室温にて 30 分撹拌した。次いで無水クロロホルム (5 ml) に溶解した 3, 3-ジメチルブチルアミン (1.6 g) を加え、室温にてさらに 1 時間撹拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、撹拌した後、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム:メタノール (98:2) 画分より 1 - [4 - ([7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ] - 2-フルオロフェニル) - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) ウレア] を 3.9 g、収率 97% の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.93 (s, 9H), 1.43 - 1.47 (m, 2H) 3.26-3.31 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.78 (br s, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.45 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.57 (br s, 1H), 6.88-6.95 (m, 2H), 7.28-7.49 (m, 5H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.14 (t, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

上記で得られた 1 - [4 - ([7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ] - 2-フルオロフェニル) - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) ウレア] (11 g) にトリフルオロ酢酸 (20 ml) およびメタンスルホン酸 (1 ml) に懸濁し、1 時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、得られる残留物に水を加え、10%水酸化ナトリウム溶液にて溶液をほぼ pH 7 とし、得られる沈殿物をろ取り、1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - [2-フルオ

8 (m, 2H), 4.94 (br, 2H), 6.84 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.38 (t, J=9.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J=4.6 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 563 (M+Na)⁺

化合物 99 : 1- (3, 3-ジメチル-ブチル) -3- {2-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (2-ピペリジン-1-イル-エトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレア

1- (3, 3-ジメチル-ブチル) -3- [2-フルオロ-4- (7-ヒドロキシ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -フェニル] -ウレアの粗精製物をジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、これに炭酸カリウム (18 g)、1-プロモ-2-クロロエタン (11 g) を加え、室温にて20時間撹拌した。酢酸エチルにて抽出した後飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られる残留物をn-ヘキサン:酢酸エチル (2:1) の混合溶媒にて洗浄後ろ取りし、1- {4- [7- (2-クロロエトキシ) -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ] -2-フルオロフェニル} -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) ウレア、7.7 g、収率74%の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.94 (s, 3H), 1.44-1.48 (m, 2H), 3.26-3.32 (m, 2H), 3.91-3.95 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.41-4.45 (m, 2H), 4.79-4.81 (m, 1H), 6.47 (d, J=5.4 Hz, 1H), 6.55-6.57 (m, 1H), 6.89-6.96 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.10 (t, J=8.8 Hz, 1H), 8.47 (d, J=5.4 Hz, 1H)

上記で得られたウレア (1.98 g) (出発原料A)、炭酸カリウム 5 eq (2.82 g)、ピペリジン 5 eq (2.02 ml) (出発原料B) に、N,N-ジメチルホルムアミド (80 ml) を加え、70-75℃にて17時間撹拌した。ピペリジン 2 eq (0.8 ml) (出発原料B) を追加した。さらに70-7

－フェニル]－3－(3,3-ジメチルブチル)－ウレア

4－[(6,7-ジメトキシキノリン)オキシ]アニリン(2g)をクロロホルム(100ml)(出発原料A)に溶解し、トリエチルアミン(2ml)を添加した。トリホスゲン(1g)のクロロホルム(4ml)溶液を滴下し、室温で30分間攪拌した。3,3-ジメチルブチルアミン(750mg)(出発原料B)を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水およびクロロホルムを加えクロロホルムで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下で溜去した。クルードをクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1.70g、収率59%で得た。

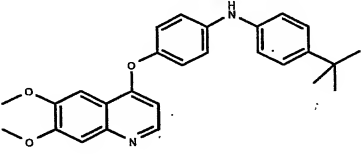
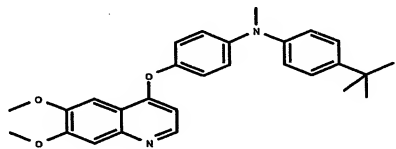
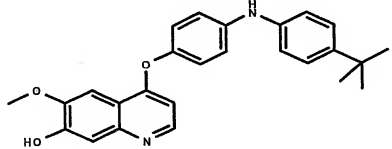
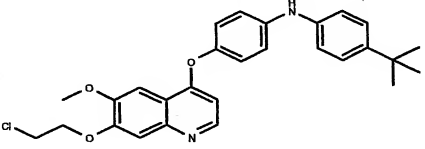
¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 0.93(s, 9H), 1.42-1.46(m, 2H), 3.27-3.32(m, 2H), 4.03(s, 3H), 4.03(s, 3H), 5.03(br, 1H), 6.44(d, J=5.3Hz, 1H), 7.11(d, J=9.0Hz, 2H), 7.41(s, 1H), 7.43(d, J=8.8Hz, 2H), 7.55(s, 1H), 8.46(d, J=5.1Hz, 1H), 8.84(br, 1H)

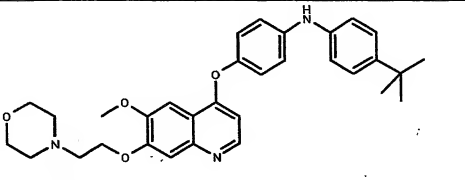
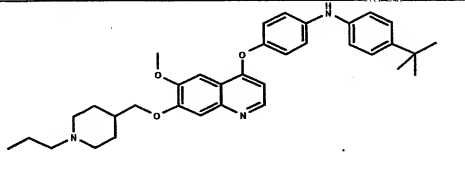
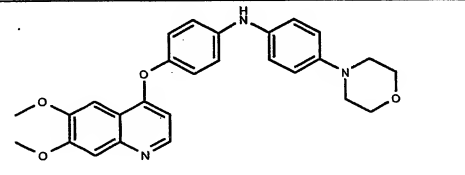
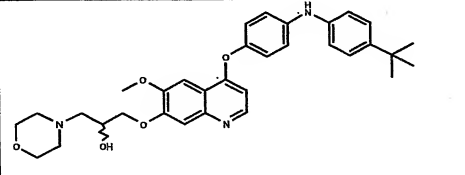
質量分析値(ESI-MS, m/z): 424(M⁺+1)

1－[4－(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)－フェニル]－3－(3,3-ジメチルブチル)－ウレア塩酸塩

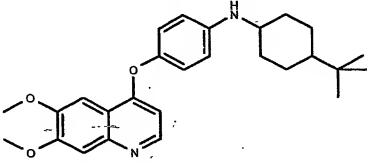
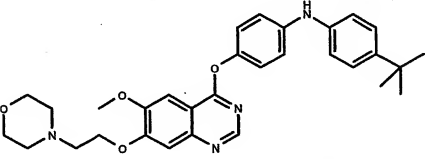
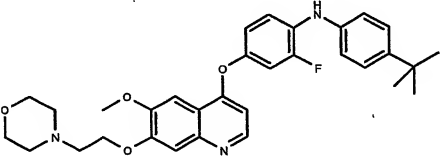
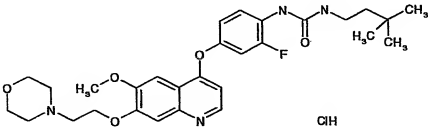
1－[4－(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)－フェニル]－3－(3,3-ジメチルブチル)－ウレアにメタノール20ml、クロロホルム2mlを加えて溶かし、塩化水素メタノールを加え、酸性にした。濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えろ過し、表題の化合物を1.75g、収率91%で得た。

¹H-NMR(CDCl₃, 400MHz): 0.92(s, 9H), 1.45-1.49(m, 2H), 3.24-3.30(m, 2H), 4.10(s, 3H), 4.14(s, 3H), 5.98(br, 1H), 6.48(d, J=6.6Hz, 1H), 7.02(d, J=9.0Hz, 2H), 7.65(s, 1H), 7.72(d, J=9.0Hz, 2H), 7.88(s, 1H), 8.18(d, J=6.6Hz, 1H), 8.84(br, 1H)

化合物番号	化合物構造
5	 <chem>COc1cc2c(cnc2cc1OC)Oc3ccc(Nc4ccc(C(C)(C)C)cc4)cc3</chem>
20	 <chem>COc1cc2c(cnc2cc1OC)Oc3ccc(Nc4ccc(C(C)(C)C)cc4)cc3</chem>
21	 <chem>COc1cc2c(cnc2cc1O)Oc3ccc(Nc4ccc(C(C)(C)C)cc4)cc3</chem>
22	 <chem>COc1cc2c(cnc2cc1OCCCl)Oc3ccc(Nc4ccc(C(C)(C)C)cc4)cc3</chem>

37	
42	
44	
59	

71

77	
78	
79	
87	 <p>ClH</p> <p>ClH</p>

4-イルオキシ) フェニル] アミン

8: (4-ブチルフェニル) - [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル] アミン

9: [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル] - (4-イソプロピルフェニル) アミン

10: (4-シクロヘキシルフェニル) - [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル] アミン

11: (4-tert-ブチルフェニル) - [2-クロロ-4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル] アミン

12: (4-tert-ブチルフェニル) - [3-クロロ-4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル] アミン

13: (4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) -2-メチルフェニル] アミン

14: (4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) -2-メトキシフェニル] アミン

15: (4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) -3-メトキシフェニル] アミン

16: (4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) -2, 3-ジメチルフェニル] アミン

17: (4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) -2, 5-ジメチルフェニル] アミン

18: (4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) -3-フルオロフェニル] アミン

19: (4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] アミン

23: (4-tert-ブチルフェニル) - {4-[7-(3-クロロプロポキシ) -6-メトキシキノリン-4-イルオキシ] フェニル} アミン

25: (4-tert-ブチルフェニル) - {4-[6-メトキシ-7-(4-モルホリン-4-イルブトキシ) キノリン-4-イルオキシ] フェニル} アミン

エチルアミノ) エトキシ] - 6-メトキシ-4-キノリル} オキシ) アニリン
 43 : (3, 4-ジメトキシフェニル) - [4- (6, 7-ジメトキシキノリン
 - 4-イルオキシ) フェニル] アミン

45 : (4-tert-ブチルフェニル) - (4- {6-メトキシ-7- [2-
 (4-メチル- [1, 4] ジアゼピン-1-イル) エトキシ] キノリン-4-イ
 ルオキシ} フェニル) アミン

46 : N1- [4- (tert-ブチル) フェニル] - 4- ({7- [3- (ジ
 メチルアミノ) プロポキシ] - 6-メトキシ-4-キノリル} オキシ) アニリン

47 : N1- [4- (tert-ブチル) フェニル] - 4- ({7- [3- (ジ
 エチルアミノ) プロポキシ] - 6-メトキシ-4-キノリル} オキシ) アニリン

48 : 2- [(2- {4- [4- (4-tert-ブチル-フェニルアミノ) フェ
 ノキシ] - 6-メトキシキノリン-7-イルオキシ} エチル) - (2-ハイド
 ロキシエチル) アミノ] エタノール

49 : 2- [(2- {4- [4- (4-tert-ブチル-フェニルアミノ) フェ
 ノキシ] - 6-メトキシキノリン-7-イルオキシ} エチル) メチルアミノ]
 エタノール

50 : {4- [7- (2-アゼパン-1-イルエトキシ) - 6-メトキシキノリ
 ン-4-イルオキシ] フェニル} - (4-tert-ブチルフェニル) アミン

51 : 2- [(3- {4- [4- (4-tert-ブチルフェニルアミノ) フェ
 ノキシ] - 6-メトキシキノリン-7-イルオキシ} プロピル) - (2-ハイド
 ロキシエチル) アミノ] エタノール

52 : 2- [(3- {4- [4- (4-tert-ブチルフェニルアミノ) フェ
 ノキシ] - 6-メトキシキノリン-7-イルオキシ} プロピル) メチルアミノ]
 エタノール

53 : (4-tert-ブチルフェニル) - {4- [6-メトキシ-7- (3-
 ピロリジン-1-イルプロポキシ) キノリン-4-イルオキシ] フェニル} アミ
 ン

54 : {4- [7- (3-アゼパン-1-イルプロポキシ) - 6-メトキシキノ
 リン-4-イルオキシ] フェニル} - (4-tert-ブチルフェニル) アミン

アゼピン-1-イル) プロパン-2-オール

66: 1- {4- [4- (4-tert-ブチルフェニルアミノ) フェノキシ]
-6-メトキシキノリン-7-イルオキシ} -3-エチルアミノプロパン-2-
オール

67: 1- {4- [4- (4-tert-ブチルフェニルアミノ) フェノキシ]
-6-メトキシキノリン-7-イルオキシ} -3-ジメチルアミノプロパン-2-
オール

68: (4-tert-ブチルフェニル) - (4- {7- [2- (2, 6-ジメ
チルモルホリン-4-イル) エトキシ] -6-メトキシキノリン-4-イルオキシ
} フェニル) アミン

69: (4-tert-ブチルフェニル) - (4- {7- [3- (2, 6-ジメ
チルモルホリン-4-イル) プロポキシ] -6-メトキシキノリン-4-イルオ
キシ} フェニル) アミン

72: [4- (6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ) フェニル] -
(4-イソプロピルフェニル) アミン

73: [4- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル] チオ
フェン-3-イルアミン

74: (4-tert-ブチルフェニル) - [4- (6, 7-ジメトキシキナゾ
リン-4-イルオキシ) フェニル] アミン

80: (4-tert-ブチルフェニル) - {4- [6-メトキシ-7- (3-
モルホリン-4-イルブトキシ) キノリン-4-イルオキシ] フェニル} アミン

81: [1- (2- {4- [4- (4-tert-ブチルフェニルアミノ) フェ
ノキシ] -6-メトキシキノリン-7-イルオキシ} エチル) ビベリジン-4-
イル] メタノール

82: 1- (2- {4- [4- (4-tert-ブチルフェニルアミノ) フェノ
キシ] -6-メトキシキノリン-7-イルオキシ} エチル) ビベリジン-4-オ
ール

83: 4- {2- [(4- {4- [4- (tert-ブチル) アニリノ] フェノ
キシ] -6-メトキシ-7-キノリル) オキシ] エチル} -1, 4-オキサジナ

－イルオキシ}－2－フルオロ－フェニル}－ウレア

98:1－(3,3－ジメチル－ブチル)－3－{3－フルオロ－4－[6－メトキシ－7－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－キノリン－4－イルオキシ}－フェニル}－ウレア

100:1－{2－クロロ－4－[6－メトキシ－7－(2－ビペリジン－1－イル－エトキシ)－キノリン－4－イルオキシ}－フェニル}－3－(3,3－ジメチル－ブチル)－ウレア

102:1－[4－(6,7－ジメトキシ－キノリン－4－イルオキシ)－3－フルオロフェニル]－3－(3,3－ジメチル－ブチル)－ウレア

103:1－[2－クロロ－4－(6,7－ジメトキシ－キノリン－4－イルオキシ)－フェニル]－3－(3,3－ジメチル－ブチル)－ウレア

105:1－[4－(6,7－ジメトキシ－キノリン－4－イルオキシ)－フェニル]－3－(3,3,5－トリメチル－シクロヘキシル)－ウレア

106:1－[4－(6,7－ジメトキシ－キノリン－4－イルオキシ)－2－フルオロ－フェニル]－3－(3,3,5－トリメチル－シクロヘキシル)－ウレア

107:1－[2－クロロ－4－(6,7－ジメトキシ－キノリン－4－イルオキシ)－フェニル]－3－(3,3,5－トリメチル－シクロヘキシル)－ウレア

108:1－[4－(6,7－ジメトキシ－キノリン－4－イルオキシ)－フェニル]－3－(3,3－ジメチル－シクロヘキシル)－ウレア

109:1－[4－(6,7－ジメトキシ－キノリン－4－イルオキシ)－2－フルオロ－フェニル]－3－(3,3－ジメチル－シクロヘキシル)－ウレア

110:1－[2－クロロ－4－(6,7－ジメトキシ－キノリン－4－イルオキシ)－フェニル]－3－(3,3－ジメチル－シクロヘキシル)－ウレア

111:1－[4－(6,7－ジメトキシ－キノリン－4－イルオキシ)－2－フルオロ－フェニル]－3－(3,3－ジメチル－ブチル)－ウレア

112:1－(3,3－ジメチル－ブチル)－3－{4－[6－メトキシ－7－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ)－キノリン－4－イルオキシ}－フェニル}

エトキシ} - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル} - 3 -
(3, 3 - ジメチル - プチル) - ウレア

124 : 1 - (3, 3 - ジメチル - プチル) - 3 - (4 - {6 - メトキシ - 7 -
[2 - (4 - ビロリジン - 1 - イル - ビペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - キ
ノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - ウレア

125 : 1 - (2 - クロロ - 4 - {7 - [2 - (2, 6 - ジメチル - モルホリン
- 4 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェ
ニル) - 3 - (3, 3 - ジメチル - プチル) - ウレア

126 : 1 - {3 - クロロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリン - 4 -
イル - エトキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3 -
ジメチル - プチル) - ウレア

127 : 1 - (3 - クロロ - 4 - {7 - [2 - (2, 6 - ジメチル - モルホリン
- 4 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェ
ニル) - 3 - (3, 3 - ジメチル - プチル) - ウレア

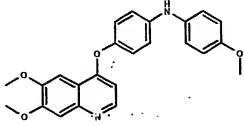
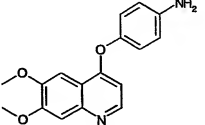
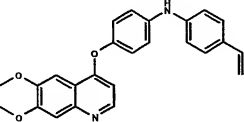
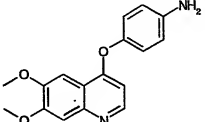
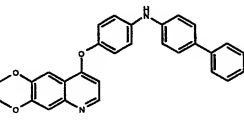
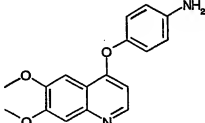
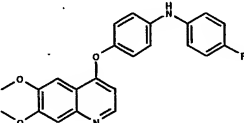
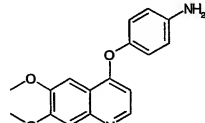
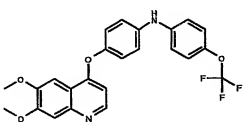
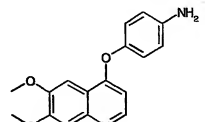
128 : 1 - (3, 3 - ジメチル - プチル) - 3 - (4 - {7 - [2 - (2, 6
- ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン -
4 - イルオキシ} - 3 - フルオロ - フェニル) - ウレア

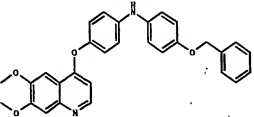
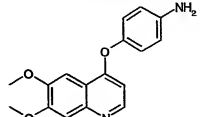
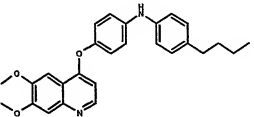
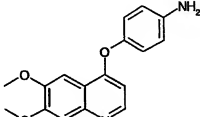
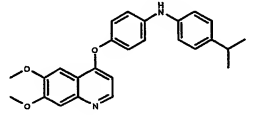
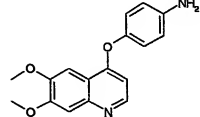
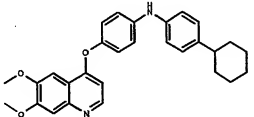
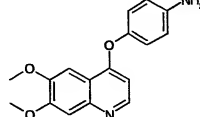
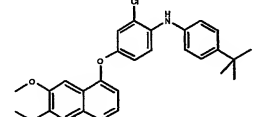
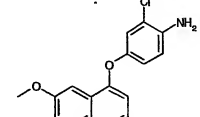
129 : 1 - (3, 3 - ジメチル - プチル) - 3 - {3 - フルオロ - 4 - [6 -
メトキシ - 7 - (2 - ビペリジン - 1 - イル - エトキシ) - キノリン - 4 - イル
オキシ] - フェニル} - ウレア

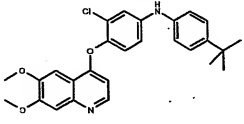
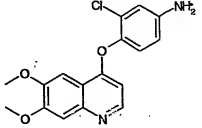
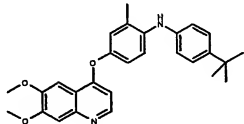
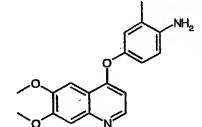
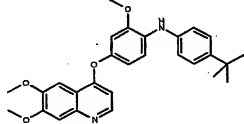
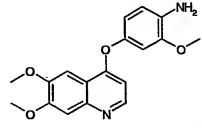
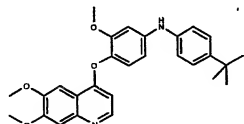
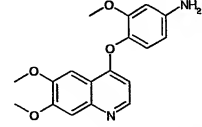
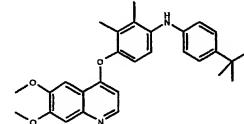
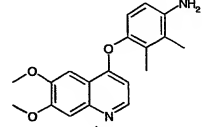
130 : 1 - (3, 3 - ジメチル - プチル) - 3 - (4 - {7 - [2 - (2, 6
- ジメチル - ビペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン -
4 - イルオキシ} - 2 - フルオロ - フェニル) - ウレア

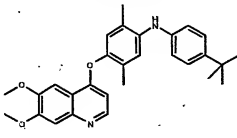
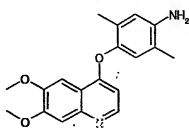
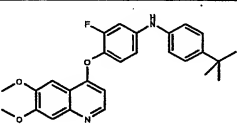
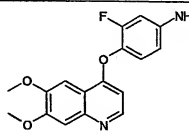
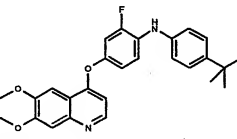
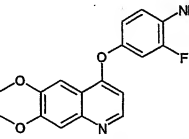
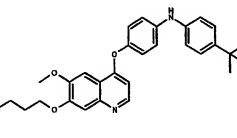
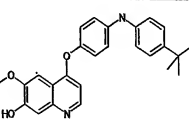
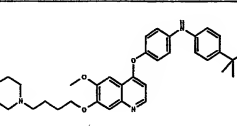
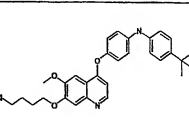
131 : 1 - (3, 3 - ジメチル - プチル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - {6 -
メトキシ - 7 - [2 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ビペリジン - 1 - イ
ル) - エトキシ] - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - ウレア

132 : 1 - (3, 3 - ジメチル - プチル) - 3 - (4 - {7 - [2 - (2, 6
- ジメチル - ビペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン -
4 - イルオキシ} - 3 - フルオロ - フェニル) - ウレア

化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
1		
2		
3		
4		
6		

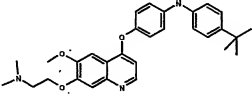
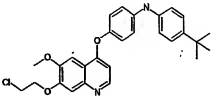
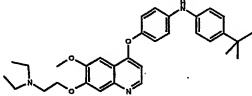
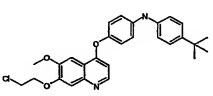
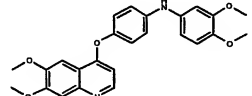
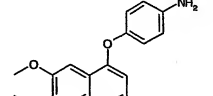
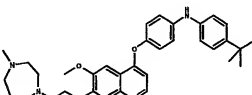
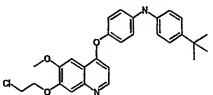
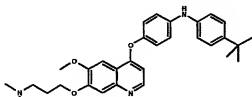
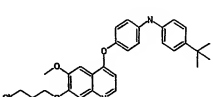
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
7		
8		
9		
10		
11		

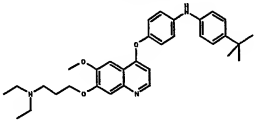
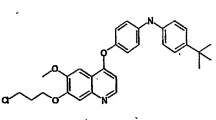
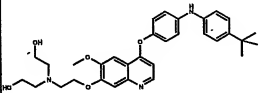
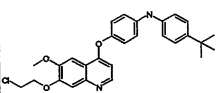
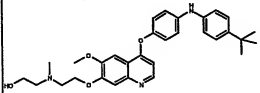
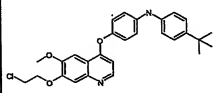
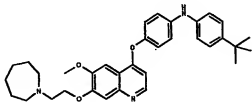
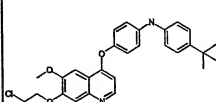
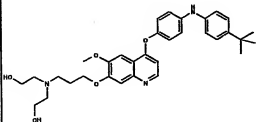
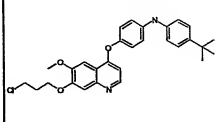
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
12		
13		
14		
15		
16		

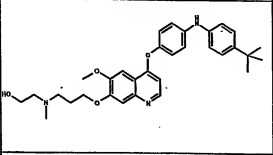
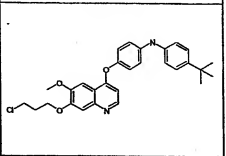
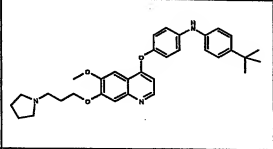
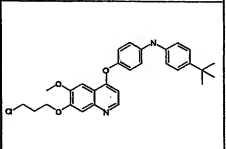
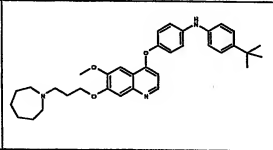
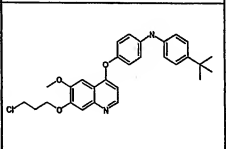
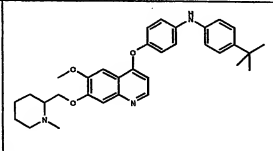
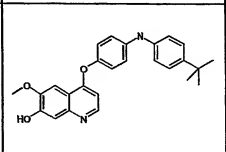
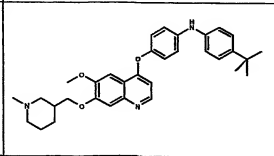
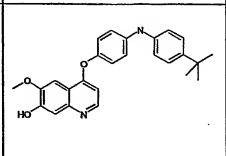
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
17		
18		
19		
23		
25		

化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
26		
27		
28		
29		
33		

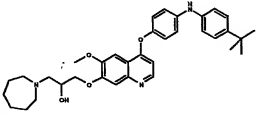
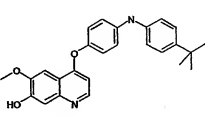
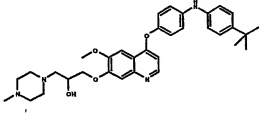
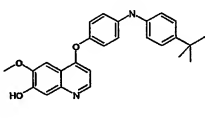
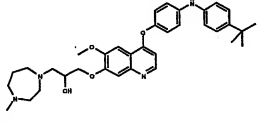
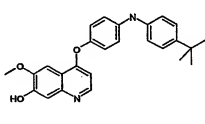
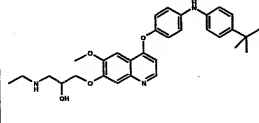
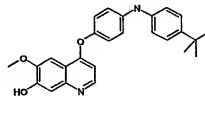
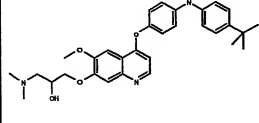
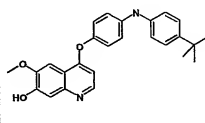
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
34		
35		
36		
38		
39		

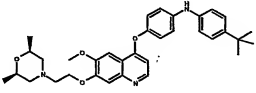
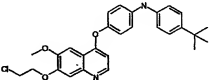
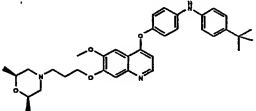
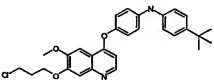
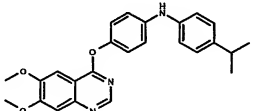
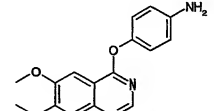
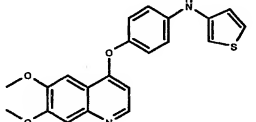
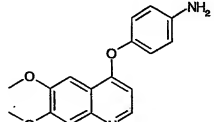
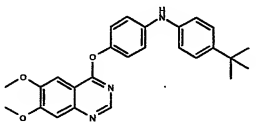
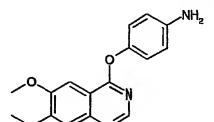
化合物 番号	化合物構造	出発原料A
40		
41		
43		
45		
46		

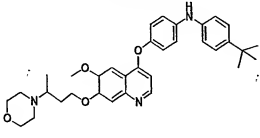
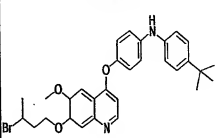
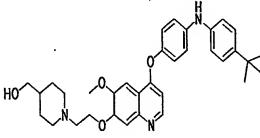
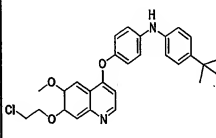
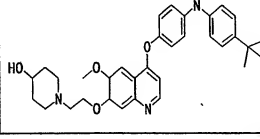
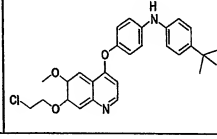
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
47		
48		
49		
50		
51		

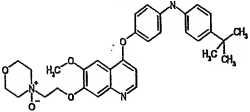
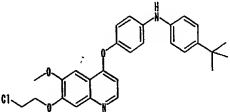
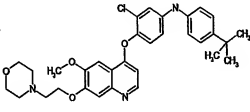
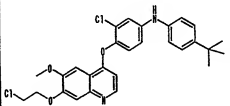
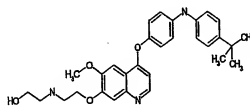
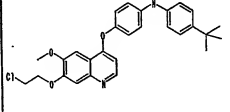
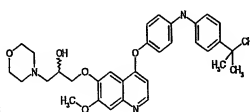
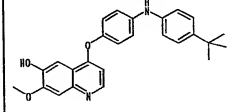
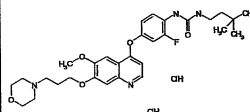
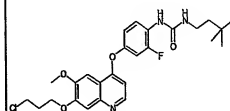
化合物 番号	化合物構造	出発原料A
52		
53		
54		
55		
56		

化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
57		
58		
60		
61		
62		

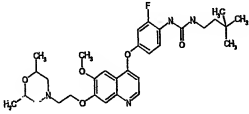
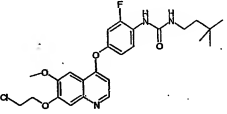
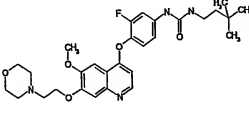
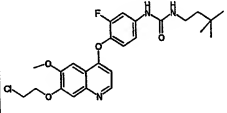
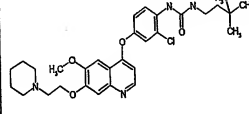
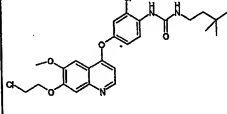
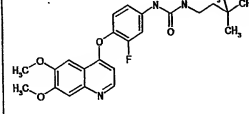
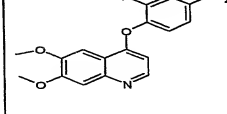
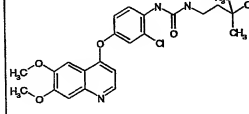
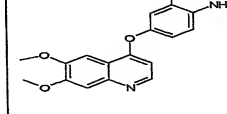
化合物 番号	化合物構造	出発原料A
63		
64		
65		
66		
67		

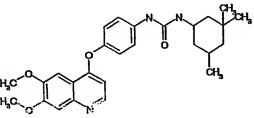
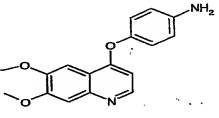
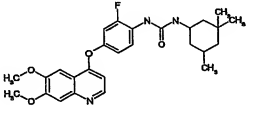
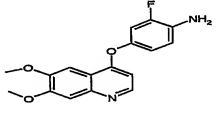
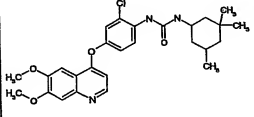
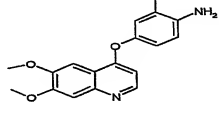
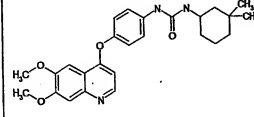
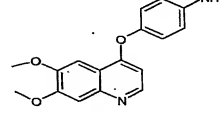
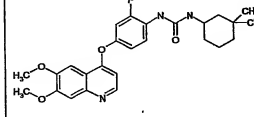
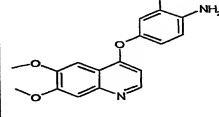
化合物 番号	化合物構造	出発原料A
68		
69		
72		
73		
74		

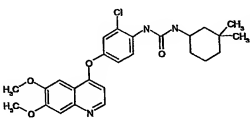
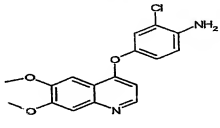
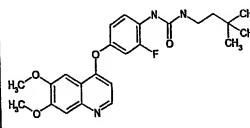
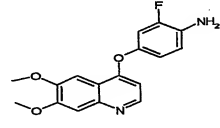
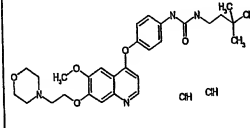
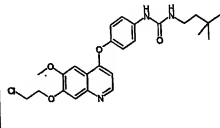
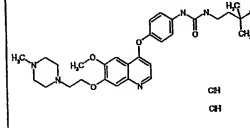
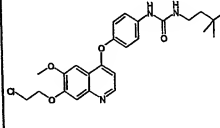
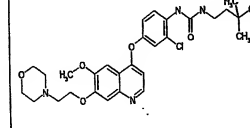
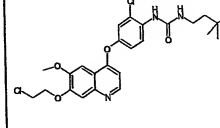
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
80		
81		
82		

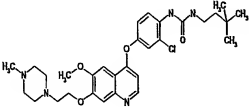
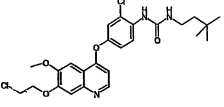
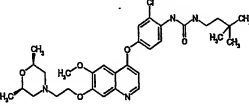
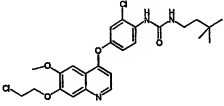
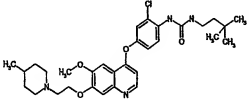
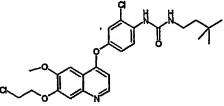
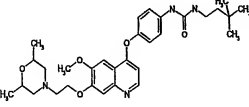
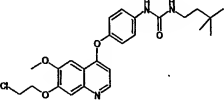
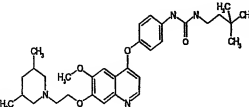
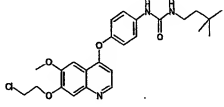
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
83		
84		
85		
86		
88		

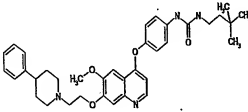
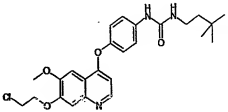
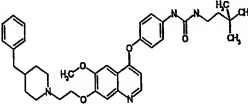
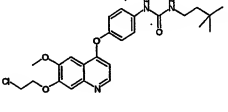
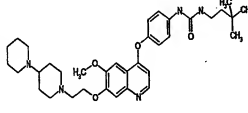
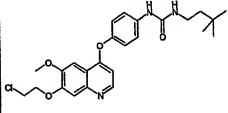
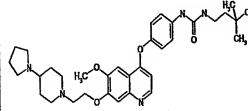
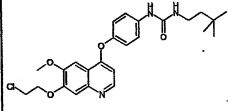
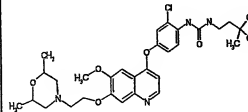
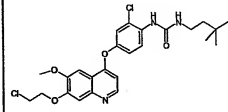
化合物 番号	化合物構造	出発原料A
89		
90		
91		
94		
96		

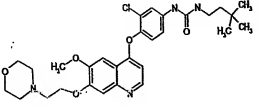
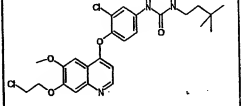
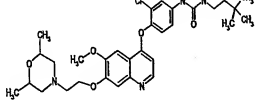
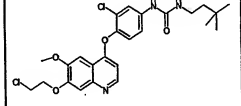
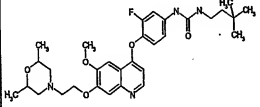
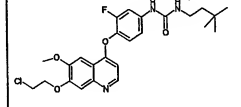
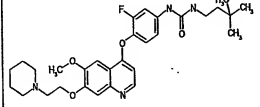
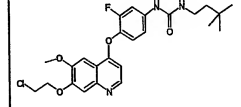
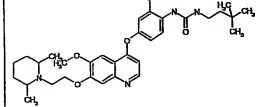
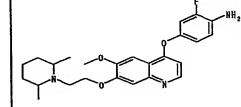
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
97		
98		
100		
102		
103		

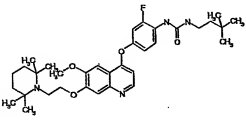
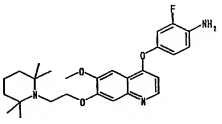
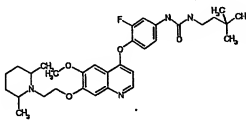
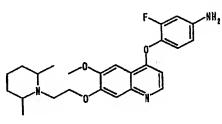
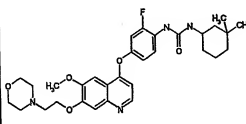
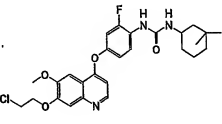
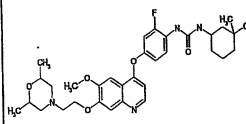
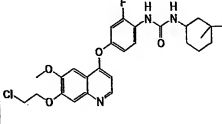
化合物番号	化合物構造	出発原料A
105		
106		
107		
108		
109		

化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
110		
111		
112		
113		
114		

化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
115		
116		
117		
119		
120		

化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
121		
122		
123		
124		
125		

化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
126		
127		
128		
129		
130		

化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
131		
132		
133		
134		

化合物 8.3

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.32 (s, 9H), 3.47-3.54 (m, 4H), 3.83-3.89 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.45-4.50 (m, 2H), 4.83-4.87 (m, 2H), 5.76 (br, 1H), 6.49 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.06 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.49 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

化合物 8.4

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.33 (s, 9H), 2.62-2.64 (m, 4H), 2.94 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 3.74-3.77 (m, 4H), 4.004 (s, 3H), 4.33 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 5.79 (s, 1H), 6.37 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 6.96 (dd, $J=2.7, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.17 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

化合物 8.5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.32 (s, 9H), 2.89-2.92 (m, 2H), 3.18 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.68-3.71 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.23 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 5.72 (br, 1H), 6.48 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.07 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

化合物 8.6

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 1.33 (s, 9H), 2.52

化合物 9 0

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.94 (s, 9H), 1.43-1.48 (m, 2H), 2.63-2.68 (m, 4H), 2.96 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 2H), 3.26-3.33 (m, 2H), 3.73-3.77 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.33 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.91-4.96 (m, 1H), 6.44 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.96 (br, 1H), 7.08 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.42-7.47 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 523 ($M+1$)

化合物 9 1

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) : 0.97 (s, 9H), 1.48-2.02 (m, 8H), 3.19 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.72-3.80 (m, 4H), 4.12 (s, 3H), 4.76 (m, 2H), 6.94 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.70 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 521 (M^+-1)

化合物 9 4

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$, 400MHz) : 0.95 (s, 9H), 1.32-1.41 (m, 1H), 1.44-1.46 (m, 2H), 1.74-1.77 (m, 4H), 2.03-2.08 (m, 2H), 2.13-2.19 (m, 2H), 2.61-2.64 (m, 2H), 3.03-3.07 (m, 2H), 3.27-3.32 (m, 2H), 3.51 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.25 (t, $J=6.6\text{Hz}$, 2H), 4.83 (br, 1H), 6.43 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.11 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.43 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

1H), 7.58 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.4Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 539 (M-1)

化合物100

1-{2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ヒベリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 0.97 (s, 9H), 1.42-1.54 (m, 4H), 1.58-1.68 (m, 4H), 2.57 (br, 4H), 2.93 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.28-3.36 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.34 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.74 (s, 1H), 6.47 (d, J=5.4Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.10 (dd, J=2.7, 9.0Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.25 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.1Hz, 1H),

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 555 (M)⁺

化合物102

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 0.92 (s, 9H), 1.41-1.45 (m, 2H), 3.26-3.32 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.36 (br, 1H), 6.39 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.49-7.52 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.86 (br, 1H), 8.44 (d, J=5.4Hz, 1H)

化合物103

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 0.95 (s, 9H), 1.45-1.50 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 5.61 (br, 1H), 6.48 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.10 (dd, J=2.7, 9.0Hz, 1H), 7.17 (br, 1H), 7.18 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.29 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.4

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 498, 500 ($M^+ + 1$)

化合物 108

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.84-2.15 (m, 8H), 0.87 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 3.77-3.83 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 5.01 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.40 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 8.38 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 450 ($M^+ + 1$)

化合物 109

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.81-2.03 (m, 8H), 0.86 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.02 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.41 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.82-6.93 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.13 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 468 ($M^+ + 1$)

化合物 110

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.85-2.07 (m, 8H), 3.72-3.83 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 5.01 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J=2.7, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.27 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 484, 486 ($M^+ + 1$)

化合物 111

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.96 (s, 9H), 1.45-1.51 (m, 2H), 3.28-3.35 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.74 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.4

4. 75 (t, J=5. 6 Hz, 1H), 6. 48 (d, J=5. 1 Hz, 1H), 6. 70 (s, 1H), 7. 10 (dd, J=2. 7, 9. 0 Hz, 1H), 7. 21 (d, J=2. 9 Hz, 1H), 7. 42 (s, 1H), 7. 50 (s, 1H), 8. 26 (d, J=9. 0 Hz, 1H), 8. 50 (d, J=5. 1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 557 (M)⁺

化合物115

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 0. 97 (s, 9H), 1. 48 -1. 52 (m, 2H), 1. 81 (br, 4H), 2. 31 (s, 3H), 2. 51 (br, 2H), 2. 68 (br, 2H), 2. 97 (t, J=6. 1 Hz, 2H), 3. 29-3. 35 (m, 2H), 4. 01 (s, 3H), 4. 33 (t, J=6. 1 Hz, 2H), 4. 75 (br, 1H), 6. 47 (d, J=5. 4 Hz, 1H), 6. 71 (s, 1H), 7. 11 (dd, J=2. 7, 9. 0 Hz, 1H), 7. 21 (d, J=2. 7 Hz, 1H), 7. 41 (s, 1H), 7. 49 (s, 1H), 8. 26 (d, J=9. 0 Hz, 1H), 8. 49 (d, J=5. 4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 570 (M⁺+1)

化合物116

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 0. 96 (s, 9H), 1. 18 (d, J=6. 3 Hz, 6H), 1. 47-1. 52 (m, 2H), 1. 92-1. 97 (m, 2H), 2. 88-2. 96 (m, 4H), 3. 29-3. 35 (m, 2H), 3. 70-3. 77 (m, 2H), 4. 01 (s, 3H), 4. 33 (t, J=6. 1 Hz, 2H), 4. 97 (t, J=5. 4 Hz, 1H), 6. 48 (d, J=5. 4 Hz, 1H), 6. 82 (s, 1H), 7. 10 (d, J=2. 7, 9. 0 Hz, 1H), 7. 42 (s, 1H), 7. 50 (s, 1H), 8. 27 (d, J=9. 0 Hz, 1H), 8. 49 (d, J=5. 1 Hz, 1H)

H), 7.39-7.44 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 549 (M+1), 547 (M-1)

化合物121

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.94 (s, 9H), 1.43-1.49 (m, 2H), 1.88-2.06 (m, 4H), 2.38-2.50 (m, 2H), 2.53-2.62 (m, 1H), 3.09-3.14 (m, 2H), 3.26-3.34 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.41-4.46 (m, 2H), 4.87-4.93 (m, 1H), 6.40 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.88 (br, 1H), 7.07 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.18-7.33 (m, 5H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.4 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 597 (M+1), 595 (M-1)

化合物122

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.95 (s, 9H), 1.42-1.49 (m, 2H), 1.88-2.09 (m, 4H), 2.26-2.47 (m, 4H), 2.55-2.66 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 2H), 3.24-3.37 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.27 (t, J=6.3 Hz, 2H), 6.41 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.08 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.19-7.34 (m, 5H), 7.38 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.39 (d, J=5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 611 (M+1)

化合物123

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 0.94 (s, 9H), 1.42-1.50 (m, 4H), 1.62-1.74 (m, 6H), 1.83-1.90 (m, 2H), 2.11-2.20 (m, 2H), 2.43 (br, 1H), 2.61 (br, 4H), 2.93 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.08-3.15 (m, 2H), 3.25-3.33 (m, 2H), 4.00 (s, 3

化合物 126

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.93 (s, 9H), 1.40-1.48 (m, 2H), 2.60-2.66 (m, 4H), 2.94 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.25-3.34 (m, 2H), 3.72-3.78 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.32 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 5.13 (br, 1H), 6.29 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.31 (dd, $J=2.7, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.42 (br, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H),

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 579 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

化合物 127

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.95 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.42-1.50 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 4H), 3.26-3.35 (m, 2H), 3.67-3.77 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.33 (t, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 4.82 (br, 1H), 6.30 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 6.88 (br, 1H), 7.14 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.31 (dd, $J=2.7, 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.64 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 607 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

化合物 128

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.95 (s, 9H), 1.18 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 6H), 1.44-1.50 (m, 2H), 1.99 (t, $J=10.9\text{Hz}$, 2H), 2.90-2.98 (m, 4H), 3.24-3.33 (m, 2H), 3.71-3.80 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.36 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.90-4.95 (m, 1H), 6.39 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.13 (m, 3

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 595 ($M^+ + 1$)

化合物 132

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.90 (s, 9H), 1.17 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 6H), 1.27-1.67 (m, 8H), 2.54-2.61 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.02-4.18 (m, 2H), 5.15-5.18 (m, 1H), 6.36 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.64 (brs, 1H), 8.42 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 567 ($M^+ + 1$)

化合物 133

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.94 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95-1.12 (m, 2H), 1.33-1.40 (m, 1H), 1.50-1.65 (m, 2H), 1.71-1.77 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H), 2.61-2.66 (m, 4H), 2.95 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 3.70-3.88 (m, 6H), 4.00 (s, 3H), 4.33 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 4.94 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=2.6\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=2.6, 11.5\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.20 (t, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 565 ($M - 1$)

化合物 134

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 0.93 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94-1.11 (m, 2H), 1.17 (d, $J=9.3\text{ Hz}$, 6H), 1.33-1.38 (m, 1H), 1.46-1.65 (m, 2H), 1.70-1.76 (m, 1H), 1.94 (t, $J=10.7\text{ Hz}$, 2H)

145: 1- [4- (7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

146: 1- {4- [7- (2-プロモ-エトキシ)-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

147: 1- {4- [7- (3-プロモ-プロポキシ)-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

148: 1- {4- [7- (4-プロモ-ブトキシ)-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

149: 1- [4- (6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロ-フェニル]-3-(3,3,5,5-テトラメチル-ヘキシル)-ウレア

150: 1- [4- (6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-2-トリフルオロメチル-フェニル]-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

151: 1- {4- [7- (3-クロロ-プロポキシ)-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

152: 1- {4- [7- (2-クロロ-エトキシ)-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

153: 1- {4- [7- (4-クロロ-ブトキシ)-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

154: 1- (3,3-ジメチル-ブチル)-3- {4- [6-メトキシ-7-(3-ヒベリジン-1-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア塩酸塩

155: 1- (3,3-ジメチル-ブチル)-3- {4- [6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア塩酸塩

156: 1- (3,3-ジメチル-ブチル)-3- (4- {6-メトキシ-7-[3- (4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-キノリン-4-

－メトキシ－キノリン－4－イルオキシ}－フェニル}－3－(3,3-ジメチル－ブチル)－ウレア

167:1－{2-クロロ-4-[7-(2-ジエチルアミノ-エトキシ)－6-メトキシ－キノリン－4－イルオキシ}－フェニル}－3－(3,3-ジメチル－ブチル)－ウレア

168:1－{2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)－キノリン－4－イルオキシ}－フェニル}－3－(3,3-ジメチル－ブチル)－ウレア

169:1－{2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)－キノリン－4－イルオキシ}－フェニル}－3－(3,3-ジメチル－ブチル)－ウレア

170:1－(2-クロロ-4-{7-[1-(2-ヒドロキシ-エチル)－ピペリジン-4-イルメトキシ]－6-メトキシ－キノリン－4－イルオキシ}－フェニル)－3－(3,3-ジメチル－ブチル)－ウレア

171:1－(2-クロロ-4-{6-メトキシ-7-[1-(2-メトキシ-エチル)－ピペリジン-4-イルメトキシ]－キノリン－4－イルオキシ}－フェニル)－3－(3,3-ジメチル－ブチル)－ウレア

172:1－{2-クロロ-4-[7-(3-ジメチルアミノ-プロポキシ)－6-メトキシ－キノリン－4－イルオキシ}－フェニル}－3－(3,3-ジメチル－ブチル)－ウレア

173:1－(2-クロロ-4-{7-[2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)－エトキシ]－6-メトキシ－キノリン－4－イルオキシ}－フェニル)－3－(3,3-ジメチル－ブチル)－ウレア

174:1－(2-クロロ-4-{7-[3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)－プロポキシ]－6-メトキシ－キノリン－4－イルオキシ}－フェニル)－3－(3,3-ジメチル－ブチル)－ウレア

175:1－{4-[7-(4-アミノ-ブトキシ)－6-メトキシ－キノリン－4－イルオキシ]－2-クロロ-フェニル}－3－(3,3-ジメチル－ブチル)－ウレア

メチル-ブチル) -ウレア

186 : 1 - (2-クロロ-4- {6-メトキシ-7- [2- (4-メチル-
[1, 4] ジアゼバン-1-イル) -エトキシ] -キノリン-4-イルオキシ}
-フェニル) -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

187 : 1 - (2-クロロ-4- {6-メトキシ-7- [3- (4-メチル-ビ
ペラジン-1-イル) -プロポキシ] -キノリン-4-イルオキシ} -フェニ
ル) -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

188 : 1 - (2-クロロ-4- {6-メトキシ-7- [3- (4-メチル-
[1, 4] ジアゼバン-1-イル) -プロポキシ] -キノリン-4-イルオキシ
} -フェニル) -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

189 : 3- (4- {3-クロロ-4- [3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -
ウレイド] -フェノキシ} -6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシメチル)
-ビペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

190 : 1 - {2-クロロ-4- [6-メトキシ-7- (ビペリジン-3-イル
メトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -3- (3, 3-ジメチ
ル-ブチル) -ウレア

191 : 1 - {2-クロロ-4- [7- (3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシ
-プロポキシ) -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -3
- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

192 : 1 - {2-クロロ-4- [7- (2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1
-イル-プロポキシ) -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ] -フェニ
ル} -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

193 : 1 - {2-クロロ-4- [7- (2-ヒドロキシ-3-ビペリジン-1
-イル-プロポキシ) -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ] -フェニ
ル} -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

194 : 1 - {4- [7- (3-アゼバン-1-イル-2-ヒドロキシ-プロポ
キシ) -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ] -2-クロロ-フェニル}
-3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

195 : 1 - {2-クロロ-4- [7- (2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4

205: 1- {2-クロロ-4- [6-メトキシ-7- (3-モルホリン-4-イル-プロポキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

206: 1- {2-クロロ-4- [7- (2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イル-プロポキシ) -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

207: 1- (2-クロロ-4- {6-メトキシ-7- [3- (4-メチル-ピペリジン-1-イル) -プロポキシ] -キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

208: 1- (2-クロロ-4- {7- [3- (2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル) -プロポキシ] -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

209: 1- (3, 3-ジメチル-ブチル) -3- {2-フルオロ-4- [7- (2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イル-プロポキシ) -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレア

210: 1- (3, 3-ジメチル-ブチル) -3- {2-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (3-モルホリン-4-イル-プロポキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -ウレア

211: 1- {2-クロロ-4- [7- (2-ヒドロキシ-エトキシ) -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

212: (4-tert-ブチル-フェニル) - {4- [7-メトキシ-6- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -アミン

213: 1- {4- [4- (4-tert-ブチル-フェニルアミノ) -フェノキシ] -7-メトキシ-キノリン-6-イルオキシ} -3-モルホリン-4-イル-プロパン-2-オール

214: 4- [4- (4-tert-ブチル-フェニルアミノ) -フェノキシ] -7-メトキシ-キノリン-6-オール

シー-3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア

226:1-{4-[6-(3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

227:1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-{4-[7-メトキシ-6-(4-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア

228:1-{4-[6-(4-ジメチルアミノ-プロポキシ)-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

229:2-{4-[4-(4-イソプロピル-フェニルアミノ)-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ]-1-モルホリン-4-イル-エタノン

230:[1,4']-ビベリジンイル-1'-カルボン酸4-{4-[3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレイド]-3-フルオロ-フェノキシ}-6-メトキシ-キノリン-7-イルエステル

231:1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-(4-{6-[3-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-プロポキシ]-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ}-3-フルオロ-フェニル)-ウレア

232:(4-tert-ブチル-フェニル)-(4-{7-[3-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-プロポキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-アミン

233:(4-tert-ブチル-フェニル)-(4-{7-[3-(3,5-ジメチル-ビベリジン-1-イル)-プロポキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-アミン

234:(4-tert-ブチル-フェニル)-(4-{6-メトキシ-7-[3-(4-フェニル-ビベリジン-1-イル)-プロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-アミン

-4-イルオキシ} -フェニル) -ウレア

245: 1- (3, 3-ジメチル-ブチル) -3- (4- {7- [3- (3, 5-ジメチル-ビベリジン-1-イル) -プロボキシ] -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -ウレア

246: 1- (3, 3-ジメチル-ブチル) -3- (4- {6-メトキシ-7- [3- (4-フェニル-ビベリジン-1-イル) -プロボキシ] -キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -ウレア

247: 1- (4- {7- [3- (4-ベンジル-ビベリジン-1-イル) -プロボキシ] -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

248: 1- {4- [7- (3- [1, 4'] ビベリジニル-1'-イル-プロボキシ) -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

249: 1- (3, 3-ジメチル-ブチル) -3- (4- {6-メトキシ-7- [3- (4-ピロリジン-1-イル-ビベリジン-1-イル) -プロボキシ] -キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -ウレア

250: 1- (3, 3-ジメチル-ブチル) -3- (4- {7- [3- (2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル) -2-ヒドロキシ-プロボキシ] -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -ウレア

251: 1- (3, 3-ジメチル-ブチル) -3- (4- {7- [3- (3, 5-ジメチル-ビベリジン-1-イル) -2-ヒドロキシ-プロボキシ] -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -ウレア

252: 1- (3, 3-ジメチル-ブチル) -3- (4- {7- [2-ヒドロキシ-3- (4-フェニル-ビベリジン-1-イル) -プロボキシ] -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -ウレア

253: 1- {4- [4- (4-tert-ブチル-フェニルアミノ) -フェノキシ] -6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ} -3- (2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル) -プロパン-2-オール

254: 1- {4- [4- (4-tert-ブチル-フェニルアミノ) -フェノ

266: 1 - (2-クロロ-4- {7- [3- (4-ヒドロキシメチル-ビペリジン-1-イル) -プロポキシ] -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

267: 1 - [2-クロロ-4- (7- {3- [4- (2-ヒドロキシ-エチル) -ビペリジン-1-イル] -プロポキシ} -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -フェニル] -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

268: 1 - (2-クロロ-4- {7- [3- (4-ヒドロキシ-ビペリジン-1-イル) -プロポキシ] -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

269: 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) -3- [4- (7- {3- [(2-ヒドロキシ-エチル) -メチル-アミノ] -プロポキシ} -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ) -フェニル] -ウレア

270: [1- (3- {4- [4- (4-tert-ブチル-フェニルアミノ) -2-フルオロ-フェノキシ] -6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ} -プロピル) -ビペリジン-4-イル] -メタノール

271: 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) -3- (4- {6-メトキシ-7- [3- (2-メトキシ-エチルアミノ) -プロポキシ] -キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -ウレア

272: 2 - [1- (3- {4- [4- (4-tert-ブチル-フェニルアミノ) -2-フルオロ-フェノキシ] -6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ} -プロピル) -ビペリジン-4-イル] -エタノール

273: 1 - (3- {4- [4- (4-tert-ブチル-フェニルアミノ) -2-フルオロ-フェノキシ] -6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ} -プロピル) -ビペリジン-4-オール

274: 1 - (2-クロロ-4- {7- [2- (4-ヒドロキシ-ビペリジン-1-イル) -エトキシ] -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -3- (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

275: 1 - (2-クロロ-4- {7- [2- (4-ヒドロキシメチル-ビペリジン-1-イル) -エトキシ] -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} -

- [3-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-プロポキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア
- 286: 1-(3, 3-ジメチル-ブチル)-3-(3-フルオロ-4-{7-[3-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-プロポキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア
- 287: 1-(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-3-フルオロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチル)-ピペリジン-4-オール
- 288: [1-(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-3-フルオロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチル)-ピペリジン-4-イル]-メタノール
- 289: 1-(3-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-3-フルオロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-プロピル)-ピペリジン-4-オール
- 290: [1-(3-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-3-フルオロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-メタノール
- 292: 1-[2-クロロ-4-(7-{2-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-3-(3, 3-ジメチル-ブチル)-ウレア
- 293: 2-[1-(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-3-クロロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチル)-ピペリジン-4-イル]-エタノール
- 294: 2-[1-(3-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-3-クロロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-エタノール
- 295: 1-(3, 3-ジメチル-ブチル)-3-(3-フルオロ-4-{7-[2-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア

シ}-エチル)-ビベリジン-4-イル]-エタノール

306: 2-[1-(3-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-3-フルオロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-プロピル)-ビベリジン-4-イル]-エタノール

307: 1-(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-2-クロロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチル)-ビベリジン-4-オール

308: [1-(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-2-クロロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチル)-ビベリジン-4-イル]-メタノール

309: 1-(3-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-2-クロロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-プロピル)-ビベリジン-4-オール

310: [1-(3-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-2-クロロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-プロピル)-ビベリジン-4-イル]-メタノール

311: 1-(3-クロロ-4-{7-[2-(4-ヒドロキシ-ビベリジン-1-イル)-エトキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

312: 1-(3-クロロ-4-{7-[2-(4-ヒドロキシメチル-ビベリジン-1-イル)-エトキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

313: 2-[1-(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-2-クロロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチル)-ビベリジン-4-イル]-エタノール

314: 2-[1-(3-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-2-クロロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-プロピル)-ビベリジン-4-イル]-エタノール

315: 1-[3-クロロ-4-(7-{2-[4-(2-ヒドロキシ-エチ

3 2 5 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (4 - {7 - [3 - (2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル) - プロボキシ] - 6 - メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} - 2 - フルオロ-フェニル) - ウレア

3 2 6 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - {3 - フルオロ-4 - [6 - メトキシ-7 - (3 - モルホリン-4-イル-プロボキシ) - キノリン-4-イルオキシ] - フェニル} - ウレア

3 2 7 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (4 - {7 - [3 - (2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル) - プロボキシ] - 6 - メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} - 3 - フルオロ-フェニル) - ウレア

3 2 8 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - [4 - (7 - {2 - [(2-ヒドロキシ-エチル) - メチル-アミノ] - エトキシ} - 6 - メトキシ-キノリン-4-イルオキシ) - フェニル] - ウレア

3 2 9 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (2 - フルオロ-4 - {7 - [2 - (2-ヒドロキシ-エチルアミノ) - エトキシ] - 6 - メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} - フェニル) - ウレア

3 3 0 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - [2 - フルオロ-4 - (7 - {2 - [(2-ヒドロキシ-エチル) - メチル-アミノ] - エトキシ} - 6 - メトキシ-キノリン-4-イルオキシ) - フェニル] - ウレア

3 3 1 : 1 - (2-クロロ-4 - {7 - [2 - (2-ヒドロキシ-エチルアミノ) - エトキシ] - 6 - メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} - フェニル) - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - ウレア

3 3 2 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (2 - フルオロ-4 - {7 - [3 - (2-ヒドロキシ-エチルアミノ) - プロボキシ] - 6 - メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} - フェニル) - ウレア

3 3 3 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - [2 - フルオロ-4 - (7 - {3 - [(2-ヒドロキシ-エチル) - メチル-アミノ] - プロボキシ} - 6 - メトキシ-キノリン-4-イルオキシ) - フェニル] - ウレア

3 3 4 : 1 - (2-クロロ-4 - {7 - [3 - (2-ヒドロキシ-エチルアミノ) - プロボキシ] - 6 - メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} - フェニル)

-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-プロポキシ}-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロ-フェニル]-ウレア

345:1-[2-クロロ-4-(7-{3-[エチル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-プロポキシ}-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

346:2-[(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-2-クロロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチル)-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-エタノール

347:N1-[4-(tert-ブチル)フェニル]-4-[(6-メトキシ-7-{2-[(テトラヒドロ-2-フラニルメチル)アミノ]エトキシ}-4-キノリル)オキシ]アニリン

348:2-[(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチル)-メチル-アミノ]-エタノール塩酸塩

349:2-[(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチル)-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-エタノール塩酸塩

350:[1-(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチルアミノ)-シクロベンチル]-メタノール

351:2-(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチルアミノ)-2-エチル-プロパン-1,3-ジオール

352:1-[(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチル)-(2-ヒドロキシ-プロピル)-アミノ]-プロパン-2-オール

353:2-(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチルアミノ)-プロパン-1-オール

キノリル) オキシ] アニリン

364:2-[(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-
フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ]-エチル)-シクロ
ロヘキシル-アミノ]-エタノール

365:2-[ベンジル-(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-
フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ]-エチル)-アミノ]-
エタノール

366:2-[(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-
フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ]-エチル)-プロ
ピル-アミノ]-エタノール

367:2-[(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-
フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ]-エチル)-イソ
プロピル-アミノ]-エタノール

368:1-[4-(7-{2-[ベンジル-(2-ヒドロキシ-エチル)-ア
ミノ]-エトキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]
-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

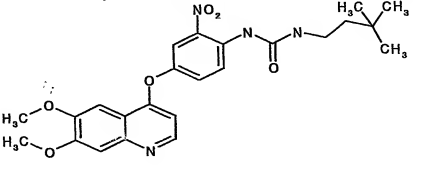
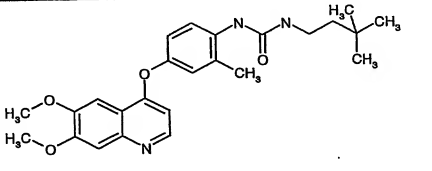
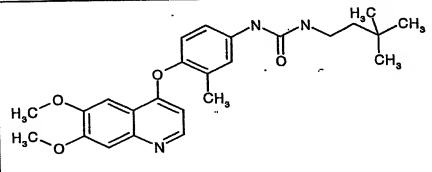
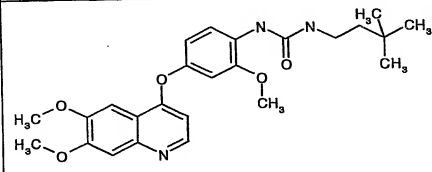
369:1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-[4-(7-{2-[(2-
ヒドロキシ-エチル)-プロピル-アミノ]-エトキシ]-6-メトキシ-キノ
リン-4-イルオキシ)-フェニル]-ウレア

370:1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-[4-(7-{2-[(2-
ヒドロキシ-エチル)-イソプロピル-アミノ]-エトキシ]-6-メトキシ-
キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-ウレア

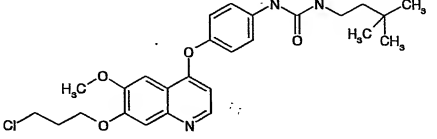
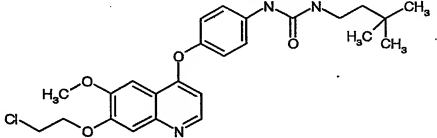
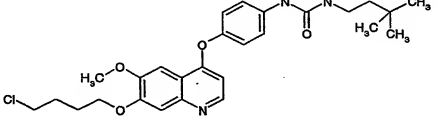
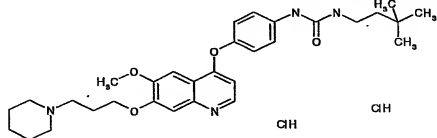
371:1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-(4-{7-[2-(4-ヒ
ドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-6-メトキシ-キノリ
ン-4-イルオキシ]-フェニル)-ウレア

372:1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-(4-{7-[2-(2-ヒ
ドロキシ-エチルアミノ)-エトキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオ
キシ]-フェニル)-ウレア

373:1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-(4-{7-[2-(4-ヒ

化合物番号	化合物構造
135	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(cc3[N+](=O)[O-])NC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
136	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(cc3C)NC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
137	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(cc3C)NC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
138	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(cc3OC)NC(=O)NCC(C)(C)C</chem>

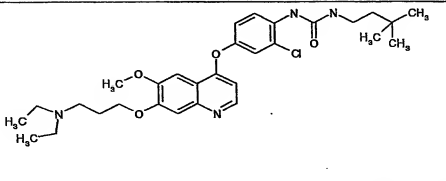
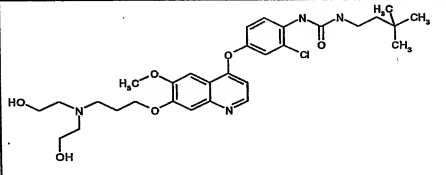
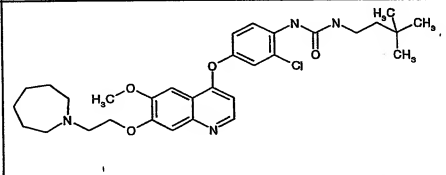
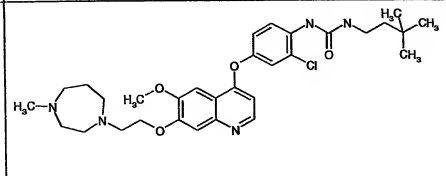
143	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)cnc2Oc3ccc(NC(=O)N(C)(C)C(C)(C)C)cc3</chem>
144	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)cnc2Oc3ccc(NC(=O)N(C)(C)C(C)(C)C)cc3Cl</chem>
145	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)cnc2Oc3ccc(NC(=O)NCC(C)(C)C)cc3Cc4ccccc4</chem>
146	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)cnc2Oc3ccc(NC(=O)NCC(C)(C)C)cc3CCBr</chem>

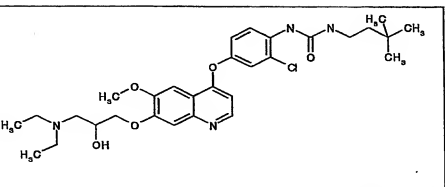
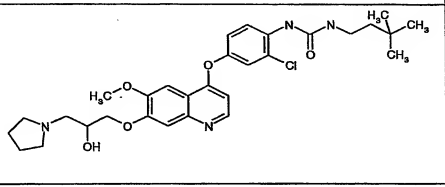
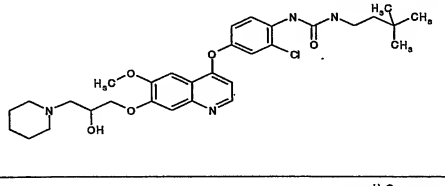
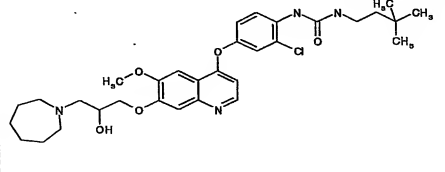
151	 <chem>CCCClOc1ccc2c(c1)c(cnc2)Oc3ccc(cc3)OC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
152	 <chem>CCOC1=CC=C2C(=C1)C(=CN=C2)OCCClOc3ccc(cc3)OC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
153	 <chem>CCCClOCC1=CC=C2C(=C1)C(=CN=C2)OC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
154	 <chem>ClC1CCN(CC1)CCOC2=CC=C3C(=C2)C(=CN=C3)OC(=O)NCC(C)(C)C</chem>

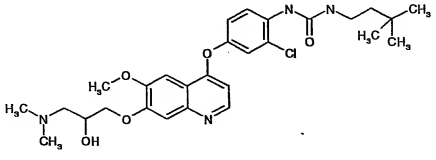
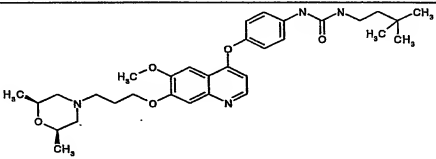
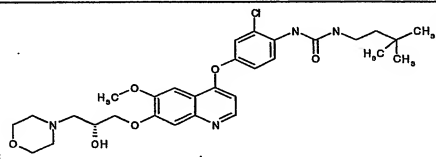
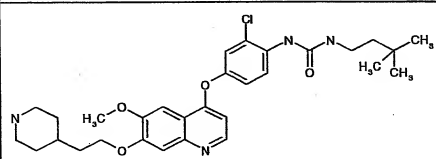
159	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3c(nc4ccc(OC)c4OC3CCCN(C)CC)cc2O)cc1)C(=O)N</chem> aH:
160	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3c(nc4ccc(OC)c4OC3CCOC5CCCl5)cc2O)cc1)C(=O)N</chem>
161	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3c(nc4ccc(OC)c4OC3CCOC5CCCl5)cc2O)cc1)C(=O)N</chem>
162	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3c(nc4ccc(OC)c4OC3CCCCOC5CCCl5)cc2O)cc1)C(=O)N</chem>

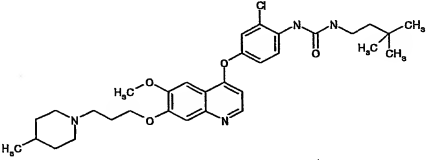
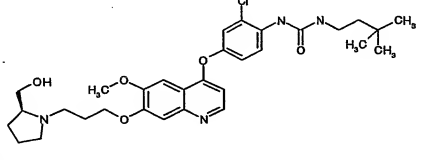
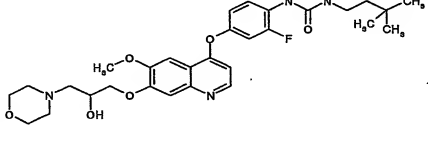
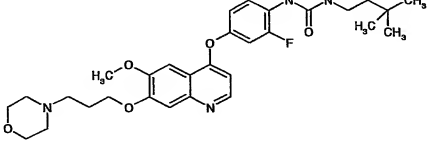
167	 <chem>CC(C)(C)CN(C)CCOC1=CC=C2C(=C1)OC(=CC=C2)Oc3ccc(NC(=O)NCC(C)(C)C)cc3Cl</chem>
168	 <chem>CC(C)(C)CN(C)CCOC1=CC=C2C(=C1)OC(=CC=C2)Oc3ccc(NC(=O)NCC(C)(C)C)cc3Cl</chem>
169	 <chem>CC(C)(C)CN(C)CCOC1=CC=C2C(=C1)OC(=CC=C2)Oc3ccc(NC(=O)NCC(C)(C)C)cc3Cl</chem>
170	 <chem>CC(C)(C)CN(C)CCOC1=CC=C2C(=C1)OC(=CC=C2)Oc3ccc(NC(=O)NCC(C)(C)C)cc3Cl</chem>

175	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)c1ccc(Oc2cc3cc(OCCN)cc3c2)c4cc(OC)cc4)cc1</chem>
176	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)c1ccc(Oc2cc3cc(OCCO)cc3c2)c4cc(OC)cc4)cc1</chem>
177	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)c1ccc(Oc2cc3cc(OCCN)cc3c2)c4cc(OC)cc4)cc1</chem>
178	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)c1ccc(Oc2cc3cc(OCCN)cc3c2)c4cc(OC)cc4)cc1</chem>

183	
184	
185	
186	

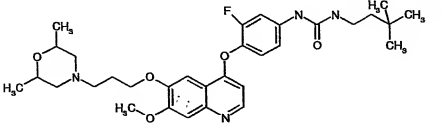
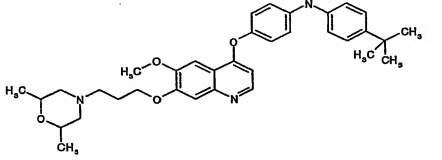
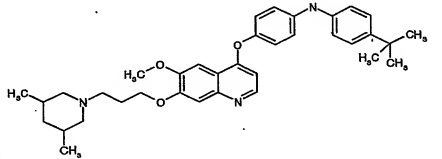
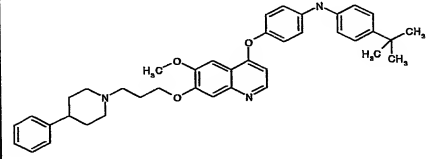
191	
192	
193	
194	

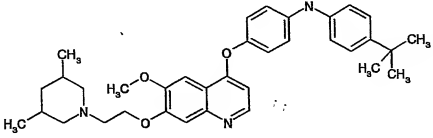
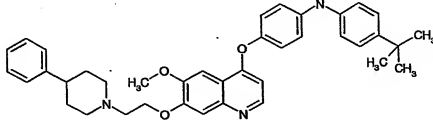
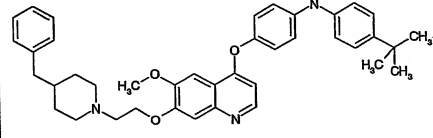
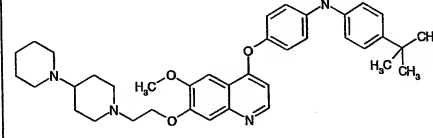
199	 <chem>CC(C)(C)NCC(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3ncncc3c2OC[C@H](O)CN(C)C)c(Cl)c1</chem>
200	 <chem>CC(C)(C)NCC(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3ncncc3c2OC[C@@H]4C[C@H](C)OCC4)c(Cl)c1</chem>
201	 <chem>CC(C)(C)NCC(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3ncncc3c2OC[C@H](O)CN4CCOCC4)c(Cl)c1</chem>
202	 <chem>CC(C)(C)NCC(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3ncncc3c2OC[C@H]4CCNCC4)c(Cl)c1</chem>

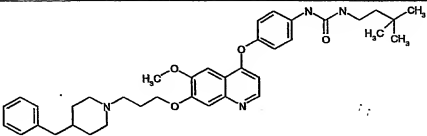
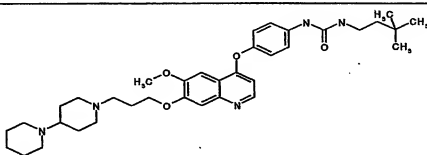
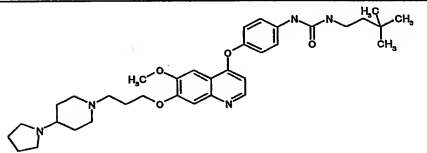
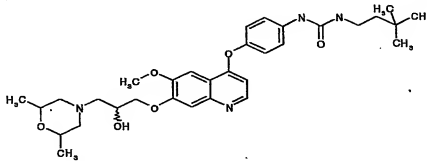
207	
208	
209	
210	

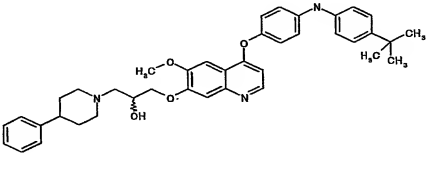
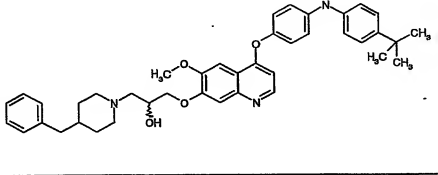
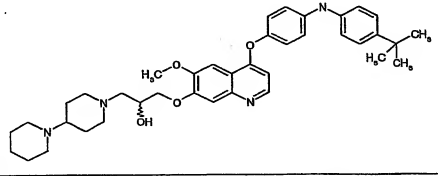
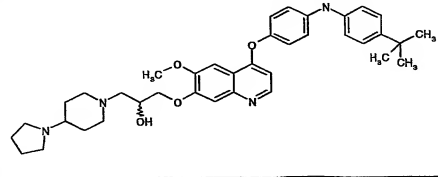
215	 <chem>COCC(=O)Oc1ccc2nc3ccc(Oc4ccc(NC(=O)NCC(C)(C)C)cc4)cc3cc2c1OC</chem>
216	 <chem>CC1(C)C=CC=C(C1)Nc2ccc(Oc3ccc4nc5ccc(OC)c(OCCCN6CCCC(C6)O)cc5cc4)cc3</chem>
217	 <chem>CC1(C)C=CC=C(C1)Nc2ccc(Oc3ccc4nc5ccc(OC)c(OCCCN6CCCC(C6)CO)cc5cc4)cc3</chem>
218	 <chem>CC1(C)C=CC=C(C1)Nc2ccc(Oc3ccc4nc5ccc(OC)c(OCCCN6CCCC(C6)O)cc5cc4)cc3</chem>

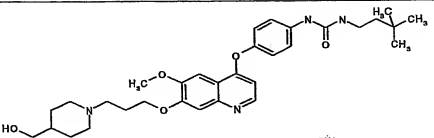
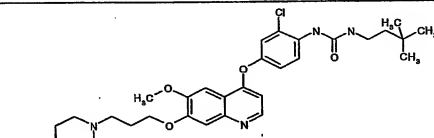
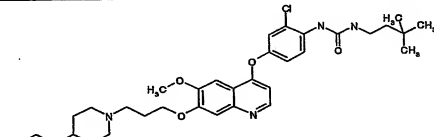
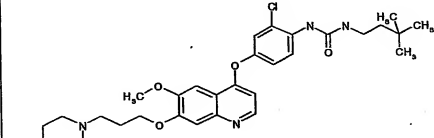
223	 <chem>CC(C)(C)CN(C)C(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c1)nc5cc(OC)c(OCCN6CCOCC6)c53)cc2</chem>
224	 <chem>CC(C)(C)CN(C)C(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c1)nc5cc(OC)c(OCCN(C)C)cc53)cc2</chem>
225	 <chem>CC(C)(C)CN(C)C(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c1)nc5cc(OC)c(OCC(O)CN4CCOCC4)cc53)cc2</chem>
226	 <chem>CC(C)(C)CN(C)C(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c1)nc5cc(OC)c(OCC(O)CN(C)C)cc53)cc2</chem>

231	
232	
233	
234	

239	 <chem>CC1(C)C(C)N(C1)CCOC2=CC=C3C(=C2)N=CC=C3OC4=CC=CC(=C4)N(C5=CC=CC=C5C6(C)(C)C)C6</chem>
240	 <chem>CC1(C)C(=C2C=CC(=C2)OC3=CC=CC=C3OC4=CC=CC(=C4)N(C5=CC=CC=C5C6(C)(C)C)C6)N(C1Cc1ccccc1)CCOC</chem>
241	 <chem>CC1(C)C(=C2C=CC(=C2)OC3=CC=CC=C3OC4=CC=CC(=C4)N(C5=CC=CC=C5C6(C)(C)C)C6)N(C1Cc1ccccc1)CCOC</chem>
242	 <chem>CC1(C)C(=C2C=CC(=C2)OC3=CC=CC=C3OC4=CC=CC(=C4)N(C5=CC=CC=C5C6(C)(C)C)C6)N(C1)CCN2CCCCC2</chem>

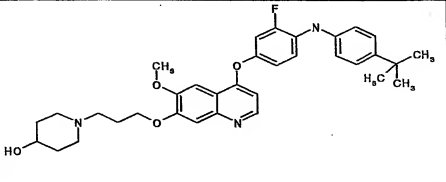
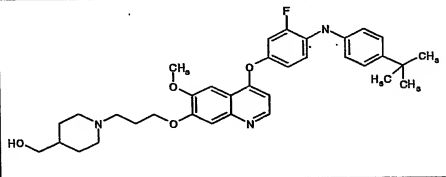
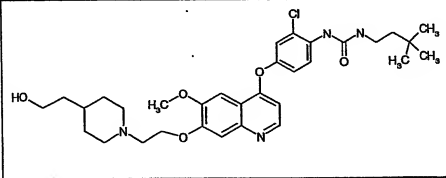
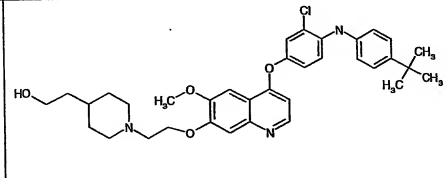
247	
248	
249	
250	

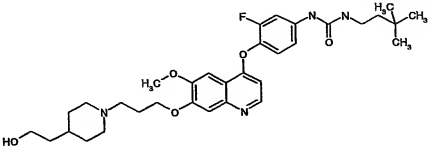
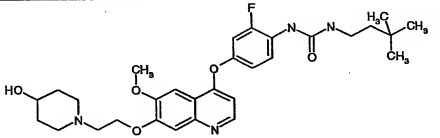
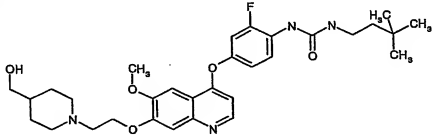
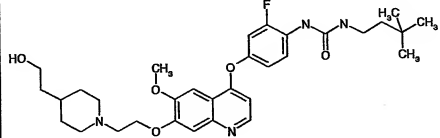
256	
257	
258	
259	

265	 <p>Chemical structure 265: A quinoline ring system with a methoxy group at position 6 and a 4-(4-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)oxy group at position 8. The quinoline ring is connected to a 4-(4-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)oxy group at position 8. The quinoline ring is connected to a 4-(4-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)oxy group at position 8. The quinoline ring is connected to a 4-(4-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)oxy group at position 8.</p> <p>ClH CH</p>
266	 <p>Chemical structure 266: A quinoline ring system with a methoxy group at position 6 and a 4-(4-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)oxy group at position 8. The quinoline ring is connected to a 4-(4-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)oxy group at position 8. The quinoline ring is connected to a 4-(4-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)oxy group at position 8. The quinoline ring is connected to a 4-(4-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)oxy group at position 8.</p>
267	 <p>Chemical structure 267: A quinoline ring system with a methoxy group at position 6 and a 4-(4-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)oxy group at position 8. The quinoline ring is connected to a 4-(4-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)oxy group at position 8. The quinoline ring is connected to a 4-(4-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)oxy group at position 8. The quinoline ring is connected to a 4-(4-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)oxy group at position 8.</p>
268	 <p>Chemical structure 268: A quinoline ring system with a methoxy group at position 6 and a 4-(4-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)oxy group at position 8. The quinoline ring is connected to a 4-(4-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)oxy group at position 8. The quinoline ring is connected to a 4-(4-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)oxy group at position 8. The quinoline ring is connected to a 4-(4-(2-(4-hydroxypiperidin-1-yl)ethoxy)phenyl)oxy group at position 8.</p>

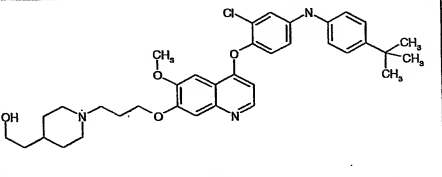
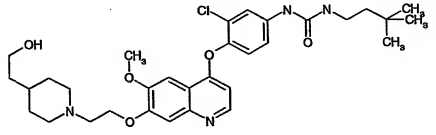
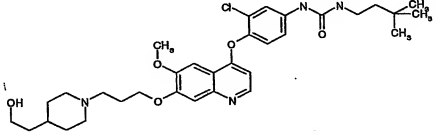
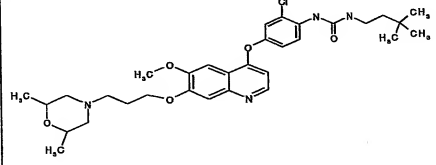
273	 <chem>COc1c2c(cnc2c1)OCCN3CCCCC3OCC4=CC=C(C=C4)Oc5ccc(NC6=CC=C(C(C)(C)C)C=C6)cc5F</chem>
274	 <chem>COc1c2c(cnc2c1)OCCN3CCCCC3OCC4=CC=C(C=C4)Oc5ccc(NC(=O)NCC6(C)CC(C)C6)cc5Cl</chem>
275	 <chem>COc1c2c(cnc2c1)OCCN3CCCCC3OCC4=CC=C(C=C4)Oc5ccc(NC(=O)NCC6(C)CC(C)C6)cc5Cl</chem>
276	 <chem>COc1c2c(cnc2c1)OCCN3CCCCC3OCC4=CC=C(C=C4)Oc5ccc(NC6=CC=C(C(C)(C)C)C=C6)cc5F</chem>

281	 <chem>COCC1CCN(CC1)CCOC2=CC=C3C(=C2)N=CC=C3OC4=CC=C(NC5=CC=C(C(C)(C)C)C5)C=C4</chem>
282	 <chem>COCC1CCN(CC1)CCOC2=CC=C3C(=C2)N=CC=C3OC4=CC=C(NC(=O)NCC(C)(C)C)C=C4</chem>
283	 <chem>COCC1CCN(CC1)CCOC2=CC=C3C(=C2)N=CC=C3OC4=CC=C(NC5=CC=C(C(C)(C)C)C5)C=C4</chem>
284	 <chem>COCC1CCN(CC1)CCOC2=CC=C3C(=C2)N=CC=C3OC4=CC=C(NC5=CC=C(C(C)(C)C)C5)C=C4</chem>

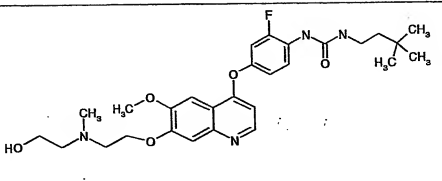
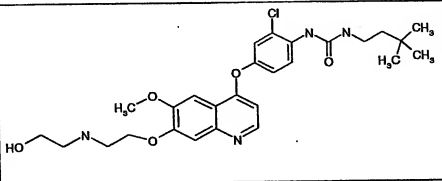
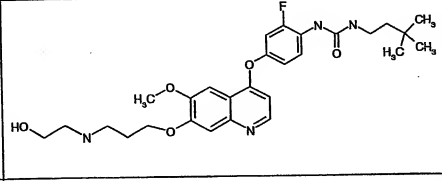
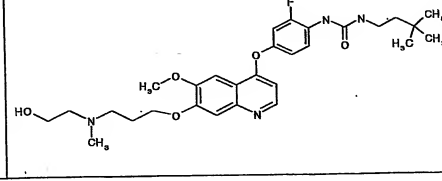
289	 <chem>COc1cc2c(cc1Oc1ccc(Nc2ccc(C(C)(C)C)cc1)cc(F)c1)ncn2OCCCN3CCCCC3O</chem>
290	 <chem>COc1cc2c(cc1Oc1ccc(Nc2ccc(C(C)(C)C)cc1)cc(F)c1)ncn2OCCCN3CCCCC3CO</chem>
292	 <chem>COc1cc2c(cc1Oc1ccc(NC(=O)NCC(C)(C)C)cc(Cl)c1)ncn2OCCN3CCCCC3CO</chem>
293	 <chem>COc1cc2c(cc1Oc1ccc(Nc2ccc(C(C)(C)C)cc1)cc(Cl)c1)ncn2OCCN3CCCCC3CO</chem>

298	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3c(cc2)nc4cc(OC)ccc43)cc1)C(=O)Oc5ccc(OCCN6CCCCC6CO)cc5</chem>
299	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3c(cc2)nc4cc(OC)ccc43)cc1)C(=O)Oc5ccc(OCCN6CCCCC6O)cc5</chem>
300	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3c(cc2)nc4cc(OC)ccc43)cc1)C(=O)Oc5ccc(COCCN6CCCCC6CO)cc5</chem>
301	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3c(cc2)nc4cc(OC)ccc43)cc1)C(=O)Oc5ccc(OCCN6CCCCC6CO)cc5</chem>

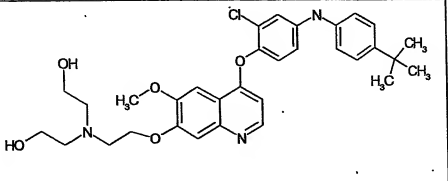
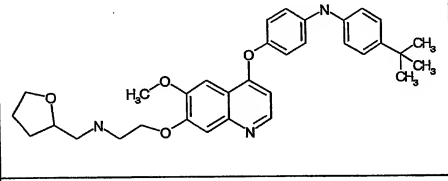
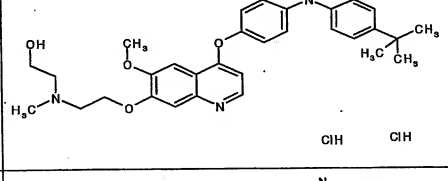
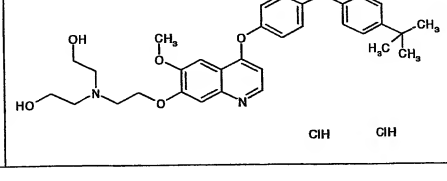
306	 <chem>COc1cc2c(cnc2c1)OCCCN3CCOC3C4=CC=C(C=C4)Oc5ccc(Nc6ccc(C(C)(C)C)cc6)c(F)c5</chem>
307	 <chem>COc1cc2c(cnc2c1)OCCN3CCOC3C4=CC=C(C=C4)Oc5ccc(Nc6ccc(C(C)(C)C)cc6)c(Cl)c5</chem>
308	 <chem>COc1cc2c(cnc2c1)OCCN3CCOC3C4=CC=C(C=C4)Oc5ccc(Nc6ccc(C(C)(C)C)cc6)c(Cl)c5</chem>
309	 <chem>COc1cc2c(cnc2c1)OCCCN3CCOC3C4=CC=C(C=C4)Oc5ccc(Nc6ccc(C(C)(C)C)cc6)c(Cl)c5</chem>

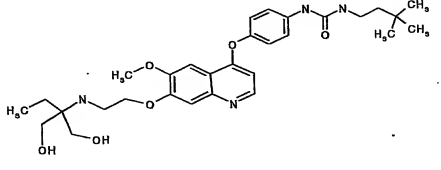
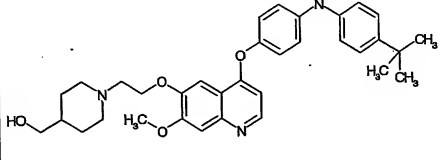
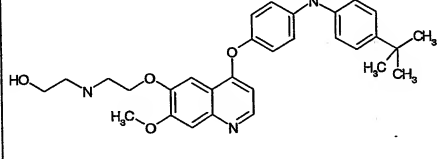
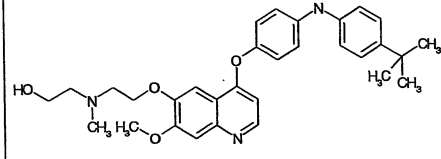
314	 <chem>COc1ccc2nc3ccc(OCCN4CCCCC4)cc3cc2c1Oc1ccc(cc1)Nc2ccc(cc2)C(C)(C)C</chem>
315	 <chem>COc1ccc2nc3ccc(OCCN4CCCCC4)cc3cc2c1Oc1ccc(cc1)C(=O)NCC(C)(C)C</chem>
316	 <chem>COc1ccc2nc3ccc(OCCN4CCCCC4)cc3cc2c1Oc1ccc(cc1)C(=O)NCC(C)(C)C</chem>
317	 <chem>COc1ccc2nc3ccc(OCCN4C(C)CC(C)OC4)cc3cc2c1Oc1ccc(cc1)C(=O)NCC(C)(C)C</chem>

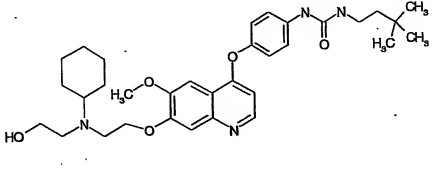
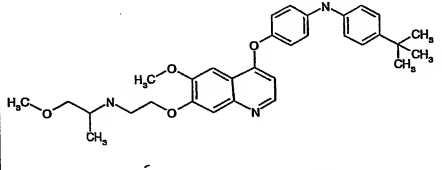
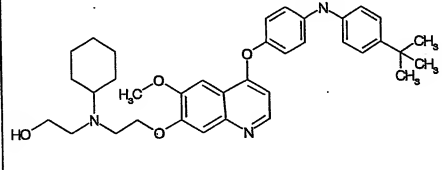
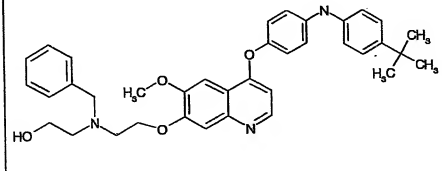
322	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)c1ccc(Oc2ccc(OCCN3CCCCC3)cc2)cc1)C(=O)c4ccc(OCCOCC5C=CN6C(=C5)C(OC)=CC=C6)cc4</chem>
323	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)c1ccc(Oc2ccc(OCCN3CCCCC3CO)cc2)cc1)C(=O)c4ccc(OCCOCC5C=CN6C(=C5)C(OC)=CC=C6)cc4</chem>
324	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)c1ccc(Oc2ccc(OCCN3CCCCC3CO)cc2)cc1)C(=O)c4ccc(OCCOCC5C=CN6C(=C5)C(OC)=CC=C6)cc4</chem>
325	 <chem>CC1OC(=O)CN1CCOCC2C=CN3C(=C2)C(OC)=CC=C3Oc4ccc(F)c(NC(=O)c5ccc(OCCN6COC(=O)C6)cc5)cc4</chem>

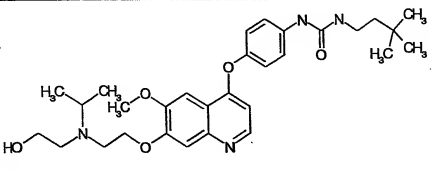
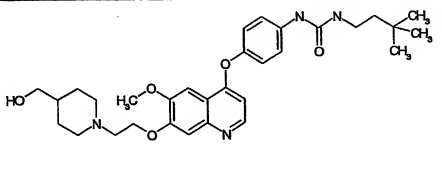
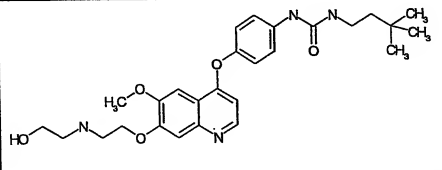
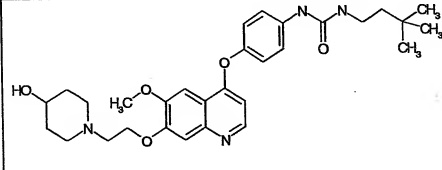
330	
331	
332	
333	

338	 <chem>CC(C)(C)CCNC(=O)Nc1ccc(Cl)cc1Oc2cc3c(cc2)nc4cc(OC)ccc34OCCCN5CCOCC5</chem>
339	 <chem>CC(C)(C)CCNC(=O)Nc1ccc(Cl)cc1Oc2cc3c(cc2)nc4cc(OC)ccc34OCCCN5CCOCC5CO</chem>
340	 <chem>CC(C)(C)CCNC(=O)Nc1ccc(Oc2cc3c(cc2)nc4cc(OC)ccc34)cc1OCCCN(C)CCOC</chem>
341	 <chem>CC(C)(C)CCNC(=O)Nc1ccc(F)c(c1Oc2cc3c(cc2)nc4cc(OC)ccc34)OCCCN(C)CCOC</chem>

346	
347	
348	 ClH ClH
349	 ClH ClH

354	
355	
356	
357	

362	
363	
364	
365	

370	 <chem>CC(C)(C)CCNC(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c2)nc4cc(OC)c(CN(CC4)CCO)cc3)cc1</chem>
371	 <chem>CC(C)(C)CCNC(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c2)nc4cc(OC)c(CN(CC4)CCO)cc3)cc1</chem>
372	 <chem>CC(C)(C)CCNC(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c2)nc4cc(OC)c(CN(CC4)CCO)cc3)cc1</chem>
373	 <chem>CC(C)(C)CCNC(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c2)nc4cc(OC)c(CN(CC4)CCO)cc3)cc1</chem>

381: 1-シクロヘキシル-3-[4-(6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-ウレア

382: 1-[4-(6, 7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(4, 4-ジメチル-ベンチル)-ウレア

383: 1-[4-(6, 7-ジメトキシ-キナゾリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3, 3-ジメチル-ブチル)-ウレア

384: 1-(3, 3-ジメチル-シクロヘキシル)-3-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ビペリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア

385: 1-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ビペリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3, 3, 5-トリメチル-シクロヘキシル)-ウレア

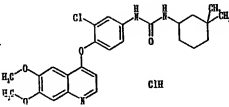
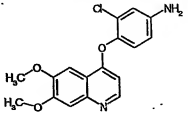
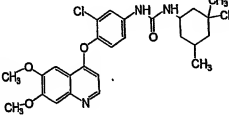
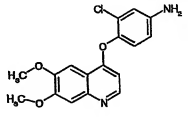
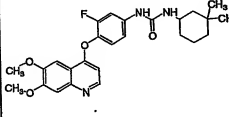
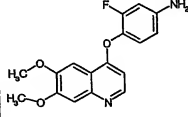
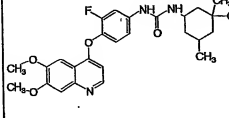
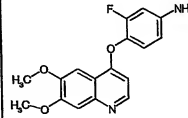
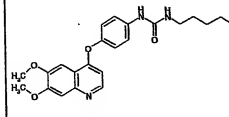
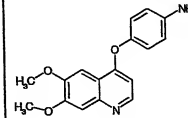
386: 1-{2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ビペリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3, 3, 5-トリメチル-シクロヘキシル)-ウレア

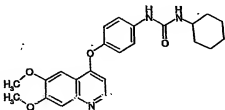
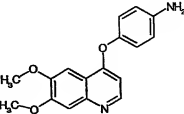
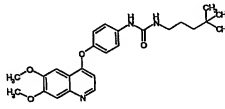
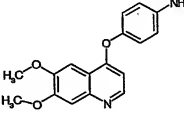
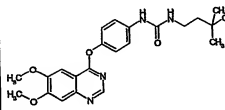
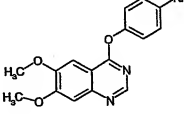
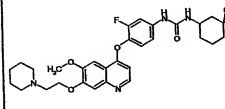
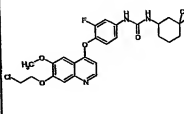
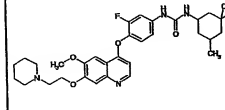
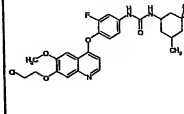
387: 1-{4-[7-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-2-クロロ-フェニル}-3-(3, 3-ジメチル-ブチル)-ウレア

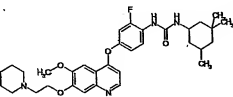
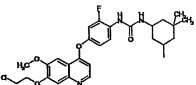
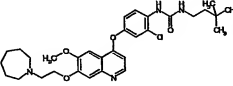
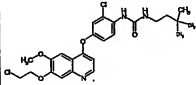
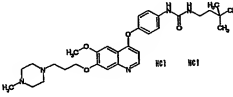
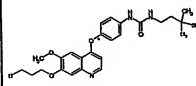
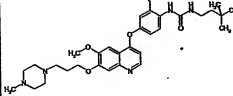
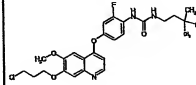
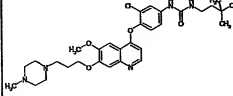
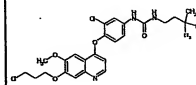
388: 1-(3, 3-ジメチル-ブチル)-3-(4-{6-メトキシ-7-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル)-ウレア塩酸塩

389: 1-(3, 3-ジメチル-ブチル)-3-(2-フルオロ-4-{6-メトキシ-7-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル)-ウレア

390: 1-(3, 3-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-4-{6-メトキシ-7-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル)-ウレア

化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
376	 ClH	
377		
378		
379		
380		

化合物 番号	化合物構造	出発原料A
381		
382		
383		
384		
385		

化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
386		
387		
388		
389		
390		

薬理試験例1: ELISA法を用いるBek自己リン酸化阻害活性の測定

ヒトスキルス胃癌細胞であるOCUM-2MD3 (大阪市立大学、平川弘聖氏から入手)を5%炭酸ガスインキュベーター内において10%ウシ胎仔血清を含むRPMI培地(ICN社より購入)で50~90%コンフルエントとなるまで培養した。ハーベストした細胞を0.1%ウシ胎仔血清を含むRPMI培地で96ウェル平底プレートに 3.5×10^4 個/ウェルとなるように播種し37℃で1晩培養した。ジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質を各ウェルに添加して37℃で更に1時間培養した。培地を除去し、可溶化緩衝液(20mM HEPES (pH7.4)、150mM NaCl、0.2% TritonX-100、10% グリセロール、5mM オルトバナジル酸ナトリウム、5mM エチレンジアミン4酢酸2ナトリウム、2mM $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$)を50 μ l添加し、4℃で2時間振蕩して細胞抽出液を調製した。

ELISA用マイクロプレート(Maxisorp; NUNC社より購入)に5 μ g/mlの抗phospho-tyrosine抗体(PY20; Transduction Laboratories社より購入)を含むリン酸緩衝生理食塩水(pH7.4)を50 μ l加えて、4℃で1晩静置し固相化した。プレートを洗浄した後、ブロッキング液を300 μ l添加し室温で2時間静置してブロッキングを行った。洗浄後、上記の細胞抽出液を全量移し4℃で1晩静置した。洗浄後、抗Bek抗体(Bek (C-17)、Santa Cruz Biotechnology社より購入)、あるいはAnti-Human K-sam Rabbit IgG Affinity Purity (株)免疫生物研究所より購入)を室温1時間反応させ、さらに洗浄後、ペルオキシダーゼ標識した抗ウサギIgG抗体(アマシャム社より購入)を室温1時間反応させた。洗浄後、ペルオキシダーゼ用発色基質(住友ベークライト社より購入)を添加して反応を開始した。適当な発色が得られた後、反応停止液を添加し反応を止めマイクロプレートリーダーにより450nmの吸光度を測定した。薬物無添加での吸光度を100%のBekリン酸化活性、大過剰のポジティブコントロール(N-{4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} -N'- (3, 3-ジメチルブチル) ウレア、1000nM)を添加した場合の吸光度を0%のBekリン酸化活性として各ウェルのBekリン酸化活性を求めた。被験物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合

41	0.4799
42	0.3989
43	3.3410
44	0.0765
45	0.2403
46	0.2300
47	0.2433
48	0.0335
49	0.0339
50	0.0350
51	0.0306
52	0.0330
53	0.0380
54	0.3242
55	8.0027
56	0.4054
57	3.8267
58	1.1998
59	0.1427
60	0.2034
61	0.1865
62	0.2494
63	0.2466
64	0.1782
65	0.1845
66	0.1986
67	0.1885
68	0.2483
69	0.2477
70	0.0685
71	0.0611
72	0.8359
73	3.5085
74	0.5206
75	5.1890
76	7.5605
77	3.4479
78	0.2737
79	0.1587
80	0.1512
81	0.0101
82	0.0701
87	<0.0100
88	0.0108
89	<0.0100
90	0.0126

141	0.0586
142	0.2653
143	0.1925
144	0.2018
147	0.6539
148	1.6713
149	0.2182
150	0.0638
151	0.2214
152	0.025
153	0.2408
154	0.0244
155	0.0287
156	0.0191
157	0.0285
158	0.0321
159	0.0262
160	0.0235
161	0.1887
162	0.2522
163	0.3696
164	0.2598
165	0.0689
166	0.039
167	0.095
168	0.024
169	0.0252
170	0.0244
171	0.0324
172	<0.0100
173	0.1526
175	0.0217
176	<0.0100
177	0.0106
178	<0.0100
179	0.0173
180	0.0227
181	0.0262
182	0.0095
183	0.0154
184	0.0092
185	0.0548
186	0.0183
187	0.0223
188	0.0299
189	0.0833
190	0.0335

242	0.4007
243	0.3415
244	<0.0100
245	0.0165
246	0.0309
247	0.0819
248	0.0126
249	<0.0100
250	<0.0100
251	0.0207
252	0.0426
253	0.0285
254	0.0942
258	0.11
259	0.0466
260	0.0267
261	<0.0100
262	<0.0100
263	<0.0100
264	1.4351
265	<0.0100
266	0.011
267	0.0267
268	0.0157
269	0.0356
270	0.303
271	0.0332
272	0.1512
273	0.1612
274	0.0278
275	0.0316
276	1.1253
277	0.617
278	1.1247
279	0.3699
280	0.2784
281	0.2443
282	0.0316
283	0.167
284	0.2467
285	0.0228
286	0.0172
287	0.2541
288	0.1095
289	0.2482
290	0.2329

243

341	0.0289
342	0.0116
343	<0.0100
344	<0.0100
345	0.0098
346	0.2941
347	0.3541
348	0.1862
349	0.0959
350	0.3342
351	0.2323
352	0.0647
353	0.3741
354	0.0384
355	0.4027
356	0.3467
357	0.2131
358	0.0517
359	0.2542
360	0.0195
361	0.0298
362	0.0492
363	0.3636
364	0.2301
365	7.1303
366	0.2571
367	0.4681
368	0.1566
369	0.0423
370	0.1303
371	<0.0100
372	<0.0100
373	<0.0100
374	0.0328
375	0.028

薬理試験例2：ヒト胃癌細胞（OCUM-2MD3）に対する腫瘍増殖抑制作用

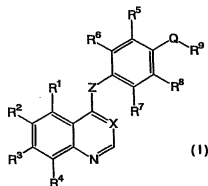
ヒト胃癌細胞（OCUM-2MD3）（大阪市立大学、平川弘聖氏から入手）をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が100～200mm³程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように1群4匹ずつに群分けをし、0.5%メチルセルロースに懸濁した被験物質を5日間、1日2回経口投与した。（初日のみ1日1回投与）

対象群には0.5%メチルセルロースを同様に投与した。投与開始日の腫瘍体積を1としたときの対照群のX日目の腫瘍体積をCX、被験化合物投与群の腫瘍体積をTXとし、腫瘍増殖抑制率（TGIR）＝（1－TX／CX）×100を

245

請 求 の 範 囲

1. 式 (I) の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物。



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

Zは、OまたはSを表し、

Qは、

—N(—R¹⁰)— (式中、R¹⁰は水素原子またはC₁₋₄アルキル基を表す)、

—C(—R¹¹)(—R¹²)— (式中、R¹¹およびR¹²は、同一または異なっているいてもよく、水素原子またはC₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基を表す)、

—C(=O)—、

—O—、

—S(=O)m— (mは0、1、または2を表す)、または

—NH—C(=O)—NH—

を表し、

R¹、R²、およびR³は、同一または異なっているいてもよく、

水素原子、

水酸基、

ハロゲン原子、

ニトロ基、

酸基または C_{1-8} アルコキシ基により置換されていてもよく、

R^4 は水素原子を表し、

R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

R^9 は、 C_{1-10} アルキル基または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環式基または複素環式基を表し、この 3～8 員炭素環式基または複素環式基は、酸素原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルゲニル基、 C_{2-8} アルキニル基、 C_{1-8} アルコキシ基、ハロゲン原子、または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環式基または複素環式基により置換されてもよく、 C_{1-8} アルキル基、 C_{2-8} アルゲニル基、 C_{2-8} アルキニル基、および C_{1-8} アルコキシ基は更に、ハロゲン原子または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

但し、 Q が $-C(=O)-$ を表すとき、 R^2 および R^3 が同時にメトキシ基を表すことはない)

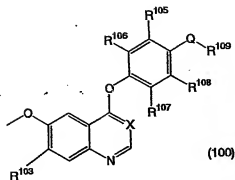
2. R^1 が水素原子を表し、 R^2 および R^3 が、同一または異なっているいてもよく、水素原子以外の基を表す、請求項 1 に記載の化合物。

3. R^2 が非置換 C_{1-8} アルコキシ基を表す、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

4. R^3 が水酸基または置換されていてもよい C_{1-8} アルコキシ基を表す、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

5. R^3 が $-O-(CH_2)_p-R^{13}$ (p は 0～6 の整数を表し、 $-(CH_2)_p-$ は C_{1-8} アルキル基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、 R^{13} は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-8} アルコキシ基、 C_{1-8} アルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-8} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} は、同一または異なっているいてもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{14} と R^{15} はそれらが結合している窒素原子と一緒にして飽和の 5 または 6 員の複素環式基を表す)、アミノ基 (このアミノ基上の 1 または 2 の水素原子は、 C_{1-8} アルキル基または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この C_{1-8} アルキル基は更に水

10. 式(I)の化合物が式(100)により表される、請求項1に記載の化合物。



(上記式中、

XはCHまたはNを表し、

Qは、

—N(—R¹¹⁰)— (式中、R¹¹⁰は水素原子またはC₁₋₄アルキル基を表す)、

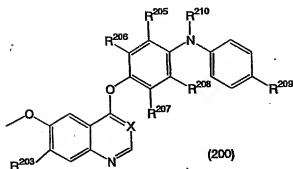
—C(—R¹¹¹)(—R¹¹²)— (式中、R¹¹¹およびR¹¹²は、同一または異なってもよく、水素原子またはC₁₋₄アルキルカルボニルオキシ基を表す)、または

—O—

を表し、

R¹⁰³は、水酸基またはC₁₋₆アルコキシ基を表し、このC₁₋₆アルコキシ基は、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、カルボキシ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、—(C=O)—NR¹⁴R¹⁵ (R¹⁴およびR¹⁵は、同一または異なってもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基を表すか、あるいはR¹⁴とR¹⁵はそれらが結合している窒素原子と一緒に飽和の5または6員の複素環式基を表す)、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、C₁₋₆アルキル基または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置

11. 式(I)の化合物が式(200)により表される、請求項1に記載の化合物。



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

R^{203} は、 $-O-(CH_2)_p-R^{13}$ (p は0~6の整数を表し、 $-(CH_2)_p-$ は C_{1-6} アルキル基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、 R^{13} は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{14} と R^{15} はそれらが結合している窒素原子と一緒にして飽和の5または6員の複素環式基を表す)、 C_{1-6} アルコシカルボニル基、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコシカルボニル基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6}

く、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{14} と R^{15} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アミノ基(このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基(この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5~7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい)を表す)を表し、

R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、および R^{308} はすべて水素原子を表すか、あるいは R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、および R^{308} のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R^{309} は、 C_{1-4} アルキル基または飽和または不飽和の4~7員炭素環式基または複素環式基を表し、 R^{310} は水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)

C₁₋₈アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つのC₁₋₈アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい)を表す)を表し、

R⁴⁰⁵、R⁴⁰⁶、R⁴⁰⁷、およびR⁴⁰⁸はすべて水素原子を表すか、あるいはR⁴⁰⁵、R⁴⁰⁶、R⁴⁰⁷、およびR⁴⁰⁸のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R⁴⁰⁸は、*tert*-ブチル基により置換されたC₁₋₄アルキル基、または1～3個のC₁₋₄アルキル基により置換されていてもよい飽和の5～7員炭素環式基を表す)

14. 請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる、医薬組成物。

15. Bekの自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いられる、請求項14に記載の医薬組成物。

16. Bekの自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患が悪性腫瘍である、請求項15に記載の医薬組成物。

17. 悪性腫瘍が、胃ガン、脳腫瘍、大腸ガン、膵ガン、肺ガン、腎ガン、卵巣ガン、および前立腺ガンからなる群から選択される、請求項16に記載の医薬組成物。

18. Bekの自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いられる薬剤の製造のための、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

19. 請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物の治療上または予防上の有効量を哺乳類に投与する工程を含んでなる、Bekの自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10803

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/21596 A1 (ASTRAZENECA UK LTD.), 29 March, 2001 (29.03.01), & EP 1218354 A1 & BR 2000014116 A & NO 2002001399 A	1-9,14-18
X	JP 11-158149 A (Kirin Brewery Co., Ltd.), 15 June, 1999 (15.06.99), (Family: none)	1-7,14-18
X	WANG, Yanong D. et al., Inhibitors of Src tyrosine kinase: the preparation and structure- activity relationship of 4-anilino-3- cyanoquinolines and 4-anilinoquinazolines, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2000), Vol.10, No.21, pages 2477 to 2480	1-6,14-18
X	WO 96/09294 A1 (THE WELLCOME FUNDATION LTD.), 28 March, 1996 (28.03.96), & JP 10-505600 A & EP 782570 A1 & AU 9534824 A & ZA 9507853 A	1-12,14-18
P,X	WO 02/32872 A1 (Eisai Co., Ltd.), 25 April, 2002 (25.04.02), & AU 2001095986 A	1-9,13-18
P,X	WO 02/88110 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 07 November, 2002 (07.11.02), & JP 2003-012668 A	1-7,14-18
P,X	JP 2002-030083 A (Kirin Brewery Co., Ltd.), 29 January, 2002 (29.01.02), (Family: none)	1-6,14-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10803

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 15/00, 35/00, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 15/00, 35/00, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/21596 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED) 2001.03.29 &EP 1218354 A1 &BR 2000014116 A &NO 2002001399 A	1-9, 14-18
X	JP 11-158149 A (麒麟麦酒株式会社) 1999.06.15 (ファミリーなし)	1-7, 14-18
X	WANG, Yanong D. et al., Inhibitors of Src tyrosine kinase: the preparation and structure-activity relationship of 4- anilino-3-cyanoquinolines and 4-anilinoquinazolines, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2000), Vol. 10, No. 21, p. 2477-2480	1-6, 14-18
X	WO 96/09294 A1 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 1996.03.28 &JP 10-505600 A &EP 782570 A1 &AU 9534824 A &ZA 9507853 A	1-12, 14-18
PX	WO 02/32872 A1 (エーザイ株式会社) 2002.04.25 &AU 2001095986 A	1-9, 13-18
PX	WO 02/88110 A1 (麒麟麦酒株式会社) 2002.11.07 &JP 2003-012668 A	1-7, 14-18
PX	JP 2002-030083 A (麒麟麦酒株式会社) 2002.01.29 (ファミリーなし)	1-6, 14-18

HPS Trailer Page
for

Walk-Up_Printing

UserID: ANDERSON

Printer: rem_04c70_gbuqptr

Summary

<u>Document</u>	<u>Pages</u>	<u>Printed</u>	<u>Missed</u>	<u>Copies</u>
WO000222598	207	207	0	1
US006605617	71	71	0	1
WO000128993	107	107	0	1
WO009813350	129	129	0	1
WO003033472	264	264	0	1
Total (5)	778	778	0	-